

УДК 575.+575.24.+579
© 2002

ЦЕЛИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ БАНКА ДНК ОБЛУЧЕННЫХ ЛЮДЕЙ И ИХ СЕМЕЙ

*Г.Г. Русинова, Н.Д. Окладникова, В.И. Тельнов, Г.В. Адамова, Т.В. Азизова,
Н.Н. Дудченко, А.В. Курбатов, И.В. Брянцева
Россия, г. Озерск, Южно-Уральский институт биофизики*

Обобщены данные по созданию Банка ДНК работников ФГУП ПО «Маяк», подвергшихся в первые годы пуска и становления производства хроническому преимущественно внешнему гамма-облучению в разных дозах. В части случаев персонал имел сочетанное воздействие (внешнее + внутреннее облучение от инкорпорированного плутония-239). Цель создания Банка ДНК – сохранение уникального генетического материала этих людей и их потомков для оценки в дальнейшем риска отдаленных последствий облучения с использованием современных молекулярно-генетических технологий. В настоящее время Банк ДНК содержит генетический материал 1000 человек. Проводится работа по привлечению к созданию Банка генетического материала семей работников ПО «Маяк». Создана электронная база данных Банка ДНК, включающая индивидуальные медико-демографические, профессиональные и дозовые характеристики, а также качественные и количественные показатели ДНК. Проведен анализ литературных данных по изучению радиационно-индуцированной нестабильности генома (изменчивость гипервариабельных областей). Отражены перспективы создания Банка ДНК. Ведется работа по пополнению Банка ДНК облученных людей и их семей.

В первые годы становления ПО «Маяк» при отсутствии современной системы индивидуальной и коллективной противорадиационной защиты большая когорта персонала подверглась хроническому внешнему гамма-облучению в дозах, значительно превышающих допустимые в тот период для персонала. На основных участках радиохимического и плутониевого производств радиационное воздействие было сочетанным (внешнее гамма-облучение плюс внутреннее облучение от инкорпорированного Pu-239). На протяжении 50 лет систематический медицинский контроль за состоянием здоровья работающих (работавших) в контакте с источниками ионизирующего излучения осуществляется территориальным медицинским учреждением (ЦМСЧ-71).

С 1953 г. осуществляются научные исследования по оценке риска детерминистских и стохастических эффектов профессионального облучения коллективом Филиала №1 ГНЦ-ИБФ (теперь ЮУрИБФ) в сотрудничестве с врачами ЦМСЧ-71 и сотрудниками института Биофизики ГНЦ-ИБФ. Ближайшими детерминистскими эффектами явились хроническая и острая лучевая болезнь, и местные лучевые травмы [1–3]. Основным профессиональным заболеванием является хроническая лучевая болезнь, обусловленная внешним гамма-облучением в суммарных дозах 1–10 Гр [4].

В настоящее время детально описаны клиника, лечение, последствия и исходы лучевых заболеваний. В отдаленном периоде после облучения в различных дозах наибольшее

внимание уделяется оценке стохастических эффектов (опухолевые и генетические). Показан повышенный риск злокачественных новообразований, среди которых наиболее значимыми являются лейкозы первого десятилетия, а в последствии рак легкого у носителей плутония [5]. Показаны генетические (соматические) последствия действия радиации. В отдаленном периоде (через 30–40 лет) после прекращения облучения при отсутствии клинических синдромов лучевой патологии в генетических структурах соматических клеток облученных людей сохраняется повышенная частота хромосомных aberrаций [6–8].

В 60-х годах начато изучение состояния здоровья первого поколения облученных людей, а в последующем — второго поколения облученных людей. Не установлено изменений в состоянии здоровья потомков, которые можно было бы связать с профессиональным облучением родителей и прародителей [9–11]. Использование метода хромосомных aberrаций не выявило учащения структурных повреждений в геноме соматических клеток детей и внуков облученных людей [12, 13].

Оценка генетических эффектов облучения в соматических клетках и в поколениях облученных людей является чрезвычайно сложной проблемой. Логическим продолжением исследований генетических последствий хронического воздействия ионизирующей радиации является углубленное изучение радиационно-индуцированной нестабильности генома (НСГ) соматических клеток облученного организма, а также феномена трансмиссии НСГ в поколениях облученных людей. В настоящее время формируется устойчивый интерес к изучению радиационно-индуцированной НСГ, проявление которой достаточно широко. Это повышенный уровень образования хромосомных aberrаций, точковых мутаций, особенно в области регуляторных генов, что приводит к утрате контролирующих функций за постоянством генома. Это формирование эпигенетических изменений, связанных с геной экспрессией и амплификацией генов. Это, наконец, увеличение частоты мутаций в гиперва-

риабельных областях генома [14–15]. Пока нет четкого знания, как трактовать радиационно-индуцированную НСГ — как приспособление к новым условиям с переходом в дальнейшем в стабильное состояние, либо как переход в иное эпигенетическое состояние с возросшей вероятностью опухолевой трансформации [14]. Эпидемиологические исследования относительно трансмиссии НСГ родительских гамет в соматические клетки организма потомков по полиморфизму гипервариабельных областей генома являются ограниченными и противоречивыми [16–20]. Данные этих исследований представляют, прежде всего, интерес для оценки генетической опасности длительного облучения в популяциях человека [21]. Современная наука способна проводить подобные исследования с использованием новейших молекулярно-генетических методов, но обладают ими пока только некоторые исследовательские центры за рубежом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для возможности проведения в будущем исследований генома высокими молекулярными технологиями нами создается Банк ДНК облученных людей, подвергшихся профессиональному облучению в широком диапазоне доз, и их потомков (работники ПО «Маяк» и их семьи) [22].

В процессе этой работы решены следующие задачи:

- разработана система организации работы с людьми по приглашению, анкетированию и получению их согласия на участие в исследовании в письменном виде («Информированное согласие»);
- определены когорты привлекаемых к созданию Банка людей;
- разработана методология получения и сохранения биологического материала (кровь и ее компоненты: плазма, эритроциты, лейкоциты; щечные клетки, клетки мокроты);
- разработаны методики выделения и сохранения генетического материала; они ос-

нованы на классических детергентно-ферментных методах денатурации белка, соевом или фенольном методах отделения белка из препаратов ДНК и экстракции ДНК этиловым спиртом [23];

- поставлены методы количественной и качественной оценки препаратов ДНК; отношение оптического поглощения А 260 нм/280 нм лежит в пределах 1,8–2,0; электрофорез ДНК в 0,8% агарозном мини-геле характеризует препараты как неповрежденные и высокомолекулярные.
- созданы бумажные носители информации и электронный вариант данных Банка ДНК, включающий демографические, медицинские, профессиональные (профмаршрут), дозиметрические (дозы внешнего облучения, содержание плутония-239 в организме) данные, факторы повышенного риска заболеваний (курение, алкоголь), а также характеристику полученных образцов ДНК.

Сейчас Банк ДНК содержит генетический материал 1000 человек, из которых 51% мужчин и 49% женщин. Работниками ПО «Маяк» являются 841 человек, из них 68% начали работать в первое десятилетие становления предприятия (1948–1958). Большая часть персонала (50%) работала на радиохимическом производстве, 15% и 19% соответственно на реакторном заводе и заводе по производству плутония.

Дозы внешнего гамма-облучения работников являются индивидуальными и получены из отдела общей и радиационной безопасности ПО «Маяк». У 54% персонала суммарные дозы внешнего гамма-облучения за период трудовой деятельности были ниже 100 сГй, а в 46% случаев – составили 100–700 сГй (таблица).

Часть привлеченного к исследованию персонала имела профессиональный контакт с источниками не только внешнего, но и внутреннего а-облучения от инкорпорированного Pu-239, среди них у 209 человек содержание в организме Pu-239 было более допустимого для персонала уровня (от 1,52 кБк до 42,3 кБк).

Таблица
Суммарные дозы внешнего гамма-облучения за период производственной деятельности работников ПО «Маяк», привлеченных к созданию Банка ДНК.

№	Суммарные дозы, сГй	Количество людей	Процент от общего количества обследованных людей
1	0 ^{*)}	130	15
2	0,10-100,0	328	39
3	100,01-300,0	258	31
4	300,01-700,0	125	15
5	Всего	841	100

^{*)} Не контролировавшаяся по внешнему облучению когорта персонала ПО «Маяк» в виду минимальной вероятности облучения на этих участках.

Оценки содержания Pu-239 в организме выполнены в биофизической лаборатории ЮУрИБФ (зав. лаб. В.Ф. Хохряков).

У 300 человек, привлеченных к обследованию, в период максимального радиационного воздействия регистрировалась хроническая лучевая болезнь. Среди привлеченных людей 160 человек не связаны с производством и являются членами семей работников ПО «Маяк». К настоящему моменту сформированы 112 семей или 165 семейных троек (среднее количество детей на семью 1,47 человек), средний возраст родителей 63±4,5 лет, средний возраст детей 40,6±2,8 лет. Среди этих семей можно выделить семьи, где облучены только отцы – 53 семьи; семьи, где облучены только матери – 7 семей; семьи, где облучены и отцы, и матери – 52 семьи. Преконцептивные дозы внешнего гамма-облучения на организм родителей составили от 0,1 до 687,1 сГй. В 55% семейных троек отцы подвергались хроническому гамма-облучению непрерывно до момента зачатия ребенка, в 15% семейных троек пери-

од между окончанием облучения отцов и зачатием составлял не более 6 месяцев, в остальных семьях — более 6 месяцев.

В настоящее время под медицинским наблюдением находится несколько тысяч человек, годовые дозы у которых превышают допустимые для персонала. Живы и проживают в городе более 1000 семей, в которых родители подверглись облучению в широком диапазоне доз. Это создает возможность пополнения Банка ДНК облученных людей и их семей для анализа генома в будущем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерес исследователей к эффектам длительного облучения в широком диапазоне доз вызван обстоятельствами, важными для практики: сопричастность большого количества людей с деятельностью предприятий атомной энергетики и предприятий ядерно-топливного цикла, повсеместная распространенность радиоизотопных технологий и медицинской радио- и рентгенодиагностики.

Создаваемый Банк ДНК предоставляет возможность изучения мутационных эффектов хронического облучения. Важным направлением на основе сохраненного генетического материала является изучение мутационного процесса в структурных генах. Экспериментальными и клинико-эпидемиологическими исследованиями доказан повышенный риск рака легкого (у человека преимущественно аденокарциномы) при инкорпорации Pu-239 и корреляция частоты индуцированных опухолей с поглощенной дозой на легкие [24]. Показано, что метилирование CG-участков в промоторной области генов-супрессоров опухолей, других критических регуляторных генов и генов репарации (p16, p53, O⁶MGMT гена, ER-гена) ведет к развитию рака [25–28]. В связи с этим изучение изменений данной группы генов в ДНК клеток легких людей, имевших контакт с аэрозолями ²³⁹Pu и получивших значительную дозу на легкие, перспективна для исследования молекулярных механизмов радиогенного рака. Кроме того, корреляция

между характерными для опухолевого роста изменениями генома с подобными изменениями в геноме облученных, но не заболевших людей, может выявить группы с повышенным риском опухолей, а специфические изменения генома могут быть потенциальными биомаркерами в системе скрининга, направленного на раннее выявление опухолевых заболеваний [29].

Перспективным направлением научных исследований на основе Банка ДНК является возможность изучения нестабильности генома в поколениях облученных людей. Прогресс в этой области связан с успешным обнаружением достаточного количества генетических маркеров для изучения мутационных процессов. В настоящее время обнаружено около 10 гипервариабельных минисателлитных локусов генома человека, где средняя скорость мутирования составляет более 1% на гамету при предпочтительном наследовании отцовского аллеля. При этом SEV1-мутанты с самой высокой степенью мутирования являются исключительно отцовского происхождения. С другой стороны, выявлены и материнские аллели с более высокой частотой мутирования. Надо отметить, что в работах последних лет исследователи используют достаточно стабильный набор высокополиморфных аллелей, что обеспечивает возможность сравнения результатов, проводимых на разных модельных системах. Другой подход к изучению мутационного процесса — исследование микросателлитных участков в ПЦР-технологиях. Изучение мутационного процесса с использованием таких современных технологий (гипервариабельные области ДНК) потомков людей, выживших после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, показал, что однократное радиационное воздействие не вызывало у них учащения мутационного процесса [16].

При рассмотрении эффектов длительного радиационного воздействия на примере пострадавших в Чернобыльской катастрофе были получены неоднозначные результаты. В работе [17] с использованием ПЦР-анализа и микросателлитных маркеров были выявлены

новые полосы у детей, рожденных после облучения родителей, по сравнению с детьми, рожденными в этих же семьях до облучения родителей, или же в контрольных семьях. Исследование выполнено на 40 семьях ликвидаторов, иммигрировавших в Израиль после Чернобыльской аварии.

Изучение 79 семей из Могилевской области Белоруссии, наиболее пострадавшей от аварии на Украине, и 105 необлученных семей контрольной группы из Англии, с использованием 5 гипервариабельных минисателлитных локусов, выявило вдвое более высокий уровень частоты мутаций у детей облученных родителей [18]. Эта же работа получила очень много критических оценок из-за использования неадекватного контроля.

Заслуживает самого серьезного внимания работа, выполненная на детях ликвидаторов Чернобыля на территории Украины [19]. Стабильность минисателлитов была изучена с помощью 7 гипервариабельных локусов. Дети были разделены на две группы по времени облучения родителей перед зачатием ребенка. Одна группа включала детей, зачатых в период облучения отцов или 2 месяцами позже. Другая группа включала детей, зачатых более чем через 4 месяца окончания работы отцов в Чернобыльской зоне. Было получено увеличение частоты мутантной трансмиссии в большинстве локусов детей, зачатых в период облучения отцов, особенно выраженное в локусе СЕВ1 (в 1,44 раза выше). Хотя эти данные статистически недостоверны, эта работа отражает новый подход к изучению нестабильности генома клеток полового пути, основанный на экспериментальных данных последнего десятилетия.

В ряде экспериментальных работ с однократным облучением самцов мышей показана различная чувствительность к радиационному воздействию разных стадий сперматогенеза. Выявлена большая повреждаемость премейотических сперматогоний и стволовых клеток по сравнению с постмейотическими сперматидами [30, 31]. Эти данные подтверждены в эксперименте с хроническим облучением сам-

цов родителей и выявляют факт повышенного темпа мутирования при премейотическом облучении самцов, вне зависимости от характера облучения [32]. Использование ПЦР технологий также выявило большую вариабельность микросателлит-ассоциированных участков в потомстве самцов мышей, подвергавшихся хроническому облучению в суммарных дозах 0,25–0,5 Гр на стадиях сперматид (постмейотическое созревание сперматозоидов) [33]. Подчеркивается также потенциальная генетическая опасность повреждения всего генома зиготы в целом, даже если облучена только гамета отца, поскольку повышение мутаций выявляется и в аллелях, привнесенных материнской гаметой. Появились также экспериментальные данные о сохранении нестабильности генома по минисателлитам в двух поколениях облученных родителей [34]. Очевидно, чтобы продвинуться вперед в оценке риска влияния хронического облучения на клетки полового пути, необходим анализ зависимости эффекта от стадии сперматогенеза, на которой было зафиксировано радиационное воздействие. К сожалению, одна из самых уязвимых позиций при оценке мутационного процесса в семьях у Чернобыльской когорты является отсутствие индивидуальной дозиметрии для большинства участников, привлеченных к исследованию. Так, только 28% ликвидаторов имели индивидуальную дозу, варьировавшую от 0,048 Зв до 1,2 Зв [19].

Создавая Банк ДНК облученных людей и их семей, мы пытаемся обеспечить широкое направление исследований в этом плане. В семьях к исследованию привлекаются дети, рожденные как до момента облучения родителей, так и после облучения. Формируются когорты семей, где облучен только отец, только мать или оба родителя. Проводится анализ времени облучения отца до зачатия ребенка, что даст возможность провести корректную оценку чувствительности к облучению различных клеток полового пути (разных стадий сперматогенеза). Для оценки генетического риска необходимо иметь возможность изучения НСГ в широком диапазоне доз. Очень большие

дозы, вызывающие значительное повреждение гамет родителей, будут приводить к гибели этих клеток. Очень малые дозы не дадут возможности проявиться радиационно-индуцированной НСГ, и только в определенном интервале доз возможно выявление трансмиссибельной геномной нестабильности. Постоянный медицинский мониторинг работников ПО «Маяк», наличие индивидуальной дозиметрии и широкий диапазон поглощенных доз у привлеченного контингента предоставляет уникальную возможность изучения радиационно-индуцированной НСГ в поколениях людей на основе создаваемого Банка ДНК. Это позволит решать социальные задачи при рассмотрении экспертных вопросов в установлении радиационной обусловленности генетических нарушений у облученных людей и их потомков.

Создаваемый Банк ДНК может служить уникальной базой для проведения молекулярных исследований по изучению мутационного процесса с использованием новейших технологий совместно с российскими и зарубежными учеными.

Авторы выражают благодарность заместителю главного инженера ПО «Маяк» Е.К. Василенко за предоставление информации по дозам внешнего облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Окладникова Н.Д., Пестерникова В.С., Сумина М.В. и др. Профессиональные заболевания радиационной природы на первом предприятии атомной промышленности // *Мед. радиология*. — 1993. — №12. — С. 24–28.
2. Окладникова Н.Д., Пестерникова В.С., Сумина М.В. и др. Острая лучевая болезнь человека: последствия и исходы (результаты клинического наблюдения) // *Вопросы радиационной безопасности*. — 1999. — №3. — С. 33–43.
3. Окладникова Н.Д., Беляева З.Д., Кудрявцева Т.И. Плутониевый пневмосклероз: итоги многолетнего наблюдения // *Вопросы радиационной безопасности*. — 2000. — №1. — С. 42–49.
4. Окладникова Н.Д., Пестерникова В.С., Сумина М.В. и др. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная внешним гамма-облучением: отдаленный период // *Вестник АМН*. — 1992. — №2. — С. 22–26.
5. Koshurnikova N. A., Bysogolov G.D., Bolotnikova M.G et al. Mortality among personnel who worked at the Mayak complex in the first years of its operation // *Health Phys.* — 1996. — 75(2). — P. 90–93.
6. Okladnikova N.D., Pesternikova V.S., Sumina M.V. et al. Chronic radiation disease: consequences and outcomes // *IRPA — 10th International Congress of The International Radiation Protection Association. «Harmonisation of Radiation, Human Life and the Ecosystem»*. Abstracts. International Conference Centre Hiroshima. May 14–19, 2000. Hiroshima, Japan. P-2b-117. — 191 p.
7. Okladnikova N.D. The estimation of the genome nonstability in the late period of occupational radiation in different doses // *International Conference. «Modern problems of radiobiology, radioecology and evolution»*. September 6–9. 2000. Abstracts. Dubna. — 2000. — 79 p.
8. Burak L.E., Kodama Y., Nakano M. et al. Fish examination of lymphocytes from Mayak workers for assessment of translocation induction rate under chronic radiation exposures // *Int. J. Radiat. Biol.* — 2001. — V. 77, № 8. — P. 901–908.
9. Воронин П.Ф., Воронина З.И., Третьяков Ф.Д. и др. Об оценке частоты распространения уродств среди новорожденных детей, родители которых работали на предприятиях атомной промышленности // *Бюл. радиац. мед.* — 1974. — №4. — С. 116–117.
10. Патрушева Н.В., Воронин П.Ф. Заболеваемость детей, отцы которых подверглись профессиональному облучению // *Бюл. радиац. мед.* — 1980. — №1. — С. 30–34.
11. Петрушкина Н.П. Здоровье потомков работников предприятия атомной промышленности — Производственного объединения «Маяк». — М.: Радэкон. — 1998. — 184 с.

12. Окладникова Н.Д. Оценка стабильности генома у первого поколения персонала, подвергшегося хроническому облучению в дозах, превышающих допустимые // Междунар. конф. «Проблемы радиационной генетики на рубеже веков». Тез. докл. — М. — 2000. — 305 с.
13. Бурак Л.Е., Окладникова Н.Д., Петрушкина Н.П. и др. Частота хромосомных аберраций в лимфоцитах внуков лиц подвергшихся профессиональному радиационному воздействию // Мед. радиология. — 1990. — № 8. — С. 19–21.
14. Мазурик В.К., Михайлов В.Ф. Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2001. — Т. 41, №5. — С. 272 — 289.
15. Безлепкин В.Г., Газиев А.И. Индуцированная нестабильность генома половых клеток животных по мини- и микросателлитным последовательностям // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2001. — Т. 41, №5. — С. 475–488.
16. Satoh C., Takahashi N., Asakawa J. et al. Genetic Analysis of Children of Atomic Bomb Survivors // Environ Health Perspective. — 1996. — V.104. Suppl 3. — P. 511–519.
17. Weinberg H. Sh., Nevo E., Korol A. et al. Molecular changes in the offspring of liquidators who immigrated to Israel from Chernobyl disaster area // Environmental Health Perspectives. — 1997. — V. 105. Suppl. 6. — P. 1479–1481.
18. Dubrova Y.E., Nesterov V.N., Krouchinsky N.G. et al. Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident // Nature. — 1996. — V. 380. — P. 683–686.
19. Livshits L.A., Malyarchuk S.G., Lukyanova E.M. et al. Children of Chernobyl cleanup Workers do not Show Elevated Rates of Mutations in Minisatellite Alleles // Rad. Res. — 2001. — V. 155. — P. 74–80
20. Тельнов В.И. Оценка темпа мутирования в половых клетках людей, подвергшихся радиационному воздействию (обзор литературы и собственные данные) // Вопросы радиационной безопасности. — 1999. — № 4. — С. 59–65.
21. Шевченко В.А. Эволюция представлений о генетической опасности ионизирующих излучений для человека // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2001. — Т. 41, №5. — С. 615–626.
22. Русинова Г.Г., Адамова Г.В., Осовец С.В. и др. Банк ДНК людей, подвергшихся профессиональному облучению. Цели и перспективы // Генетика. — 2001. — Т. 37. № 9. — С. 1307–1310.
23. Чан В. Т.–В. Выделение нуклеиновых кислот из клинических образцов и клеточных культур. Молекулярная клиническая диагностика. Методы. — М.: Мир. — 1999. — С. 303–310.
24. Tokarskaya Z.B., Okladnikova N.D., Belyaeva Z.D., et al. The influence of radiation and nonradiation factors on the lung cancer incidence among the workers of the nuclear enterprise MAYAK // Health Phys. — 1995. — V. 69. P. 356–366.
25. Merlo A., Herman J.G., Mao L. et al. 5' CpG island methylation is associated with inactivation of the tumor suppressor CDKN/p16 in human tumors // Nature Med. — 1995. — V. 1 — P. 686–692.
26. Makos M.W., Biel M.A., Deiry W.E. et al. P53 activates expression of HIC-1, a new candidate tumour suppressor gene on 17p13.3 // Nature Med. — 1995. — V. 6. — P. 570–577.
27. Esteller M., Hamilton S.R., Burger P.O. et al. Inactivation of the DNA repair gene O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase b promoters hypermethylation is a common event in primary human neoplasia // Cancer Res. — 1999. — V. 59. — P. 793–797.
28. Belinsky S. A., Nikula K. 1., Palmisano W.A. et al. Aberrant methylation of p16^{INK4a} is early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis // Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). — 1998. — V. 95. — P. 11891–11895.
29. Belinsky S.A., Crowell R.E., Nikula K.1. et al. Lung cancer in workers from the Mayak nuclear enterprise // Health physics. — 1999. —

V.76. №6. — P. 152.

30. Dubrova Y. E., Jeffreys A. J., Malashenko A.M. Mouse minisatellite mutations induced by ionizing radiation. // *Nature Genet.* — 1993. — V. 5. №1. — P. 683–686.

31. Dubrova Y. E., Plumb M., Brown J. et al. Stage Specificity, Dose Response and Doubling Dose for Mouse Minisatellite Germline Mutation Induced by Acute Radiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — V. 95. — P. 6251–6255.

32. Dubrova Y. E., Plumb M., Brown J. et al. Induction of Minisatellite Mutations in the Mouse

Germline by Low-Dose chronic Exposure to γ -radiation and Fission Neutrons // *Mut. Res.* — 2000. — V. 453. — P. 17–24.

33. Безлепкин В.Г., Васильева Г.В., Ломаева М.Г. и др. Исследование нестабильности генома методом анализа фингерпринтов ДНК потомства самцов мышей, подвергнутых хроническому γ -облучению в малых дозах // *Радиационная биология. Радиоэкология.* — 2000. — Т. 40. — С. 506–512.

34. Dubrova Y. E., Plumb M., Gutierrez B. et al. // *Nature.* — 2000. — V. 405. — P. 37.