

*О.О. Литвиненко, С.Г. Бугайцов***ІОНІЗУЮЧЕ ВИПРОМІНЮВАННЯ У ВИНИКНЕННІ ТА РОЗВИТКУ ОНКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ***ДУ "Національний науковий центр радіаційної медицини" НАМН України, Україна*

Реферат. *Описується вплив малих доз іонізуючого випромінювання на виникнення і розвиток онкологічних захворювань. Показано, що іонізуюче випромінювання у людини сприяє збільшенню частоти цитогенетичних порушень, змінам рівня пошкоджень геному клітини, що, в свою чергу, призводить до розвитку нестабільності геному. Дано визначення стохастичних і нестохастичних ефектів. Доведено, що стохастичні ефекти сприяють розвитку злоякісних новоутворень. Доведено, що дія малих доз іонізуючого випромінювання призводить до фрагментації ДНК, розриву одного та обох ланцюгів спіралі ДНК, формуванню внутрішньомолекулярних перехресних зв'язків у ДНК, депуринізації ДНК, розривів водневих зв'язків спіралі ДНК, перекидного окислення ліпідів, що сприяє виникненню злоякісних пухлин в організмі людини.*

Ключові слова: *іонізуюче випромінювання, малі дози, геном клітини, ДНК, онкологічні захворювання*

У теперішній час людина часто підлягає дії випромінювання (а інколи разом з іншими агентами), в малих дозах котрі можуть змінити радіочутливість організму в сторону зниження або збільшення. Результати багатьох досліджень свідчать, що така дія призводить до збільшення частоти цитогенетичних порушень, захворювань пухлинного 'енезу, і чутливості клітин до додаткових дій. Ці зміни є передумовками для розвитку нестабільності геному [1, 7].

Висока генетична нестабільність спостерігається в поколіннях клітин, утворених в результаті поділу батьківських клітин, які були опромінені іонізуючою радіацією, або пошкоджені іншими агентами. Генетична нестабільність клітин характеризується збільшенням частоти генних мутацій, хромосомних перебудов, ампліфікації генів, клонової гетерогенності, затримкою репродуктивної загибелі, підвищенням частоти трансформації і змінами в експресії генів. Вважається, що, скоріше за все, генетична нестабільність пов'язана із змінами в різних послідовностях ДНК, що формуються в процесі післярадіаційного відновлення та поділу опромінених клітин [2, 8, 28].

В основу всієї системи радіаційного захисту міжнародна комісія радіаційного захисту (МКРЗ) поклала гіпотезу про лінійну залежність між дозою випромінювання і біологічними ефектами (віддаленими соматостохастичними ефектами, спадковими захворюваннями та ін.) в достатньо широкому діапазоні значень дози і про відсутність порогу дії випромінювання. А це означає, що любую скільки завгодно малу дозу випромінювання (в тому числі і природного радіаційного фону) не можна враховувати абсолютно безпечною. Радіаційний ефект називається соматичним, якщо він з'являється безпосередньо у самої опроміненої особи, і спадковим, якщо він проявляється у його потомків. Стохастичними називаються ті

безпорогові ефекти, для яких вірогідність їх появи (а не стільки їх тяжкість) розглядають як функцію дози. Нестохастичними називають ефекти, для яких тяжкість ураження змінюється в залежності від дози, і для виникнення котрих саме цьому може існувати поріг. Вважається, що спадкові ефекти є стохастичними. Деякі соматичні ефекти також є стохастичними. З них виникнення злоякісних утворень обумовлює головний соматичний ризик опромінення в невеликій дозі і саме цьому представляє основну проблему в радіаційному захисті [16].

Оцінка можливих наслідків опромінювання базується не на рівні доз, а на величинах ризику розвитку віддалених наслідків [17].

Поняття "радіаційний ризик" отримало розповсюдження з 1976 р., коли стали розрізняти детерміністичні (порогові) і вірогідні, стохастичні (безпорогові) ефекти опромінювання, для завдань радіаційного захисту стали використовувати величину дози (поріг, threshold), нижче якої детерміністський ефект не проявляється [17]. Для позначення кількісної величини "шкоди" безпорогової радіаційної дії було введено термін "ризик". В більшості публікацій цей термін використовується для кількісної оцінки вірогідності проявлення канцерогенних та генетичних ефектів опромінювання [5, 11].

Ефекти дії іонізуючого випромінювання на організм вивчені при проведенні епідеміологічних досліджень на багаточисленних контингентах людей. Основні дослідження проведені серед осіб, що вижили після атомного бомбардування Хіросими та Нагасакі, ядерних випробувань, експонованих до радіаційного чинника у процесі медичних діагностичних і терапевтичних процедур і проживаючих у зонах з підвищеним радіаційним фоном [3, 4, 6, 22, 30].

Опубліковані дані відносно частоти і смертності від злоякісних новоутворень. Відносні ризики розвитку різних злоякісних захворювань значно відрізняються. Найбільший відносний ризик виникнення лейкемії, раку грудей, щитоподібної залози, легень і деяких форм раку органів травлення [30].

Згідно з проведеними дослідженнями, величина ризику фатального раку оцінюється у 10-12% на 1 Грей [10, 29].

Визначено, що внаслідок опромінення всього тіла в дозі біля 100 мЗв і більше значно підвищується частота розвитку раку [31].

Радіаційна експозиція внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) не може бути повністю порівняною з переліченими вище видами опромінення через те, що вона

є значно нижчою і існує впродовж більш тривалого часу. У зв'язку із цим ризик фатального раку внаслідок Чорнобильської аварії оцінюється вдвічі меншим, приблизно 5 % на Грей [10]. Згідно 60 та 103 постанов МКРЗ, коефіцієнт ризику раку в опроміненій когорті дорослих і дітей оцінюється на рівні $(5,5-6,0) \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$, а тільки дорослих: $(4,1-4,8) \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$. Рекомендації комісії щодо загального коефіцієнту ризику раку внаслідок хронічного опромінення 5 % на Зв залишається в силі, та є міжнародним стандартом з метою радіаційної профілактики. Як і в інших опроміненні когортах, ефект опромінення має бути відстроченим, і його прояв може спостерігатись через декілька декад після експозиції [4].

У зв'язку із значною чутливістю молочної залози до канцерогенної дії іонізуючої радіації ця форма пухлин привертає особливу увагу після Чорнобильської аварії [10]. Ще в 1965 році було відмічено підвищення захворюваності на рак молочної залози у жінок, яким неодноразово робили флюорографію [19].

Аналіз даних щодо дії на людей іонізуючого опромінення в дозі, близькій до 1 Зв, дозволив оцінити збільшення захворюваності на рак молочної залози на 13,2 % [25].

При розгляді моделей абсолютного та відносного ризиків виникнення радіоіндукованих пухлин молочної залози у опроміненні осіб відзначено значимість таких факторів, як вік у момент опромінення, кратність, частота опромінення, рівень дози та супутні шкідливі звички [38].

Реакція організму людини на радіаційну дію визначається багатьма факторами, в тому числі індивідуальною радіочутливістю. Ступінь радіочутливості в певній мірі обумовлена різною генетичною детермінованою здатністю до підтримки стабільності геному шляхом репарації пошкоджень в дезоксирибонуклеїновій кислоті (ДНК) і видалення шляхом програмованої загибелі (апоптозу) тих клітин, в котрих порушення генетичного апарату можуть призвести до злоякісної трансформації [9, 23].

При дії малих доз іонізуючого випромінювання виникає фрагментація ДНК, розриви одного та обох ланцюгів спіралі ДНК, розриви водневих зв'язків спіралі ДНК, внутрішньомолекулярні перехресні зв'язки ДНК, втрата ДНК пуринових основ (депуринізація), вплив іонізуючого випромінювання на регуляцію експресії генів [34].

Іонізуюче випромінювання чинить дію на генетичну стабільність (ДНК) [15].

При дії малих доз іонізуючого випромінювання доказано існування високоінтенсивних радіаційно індукованих процесів деградації молекул ДНК до менших субодниць і фрагментів. Якщо нуклеїнові полімери містять в собі ідентичні або одиниці, які повторюються, можуть виникати неоднократні повторні розриви в одних і тих самих сайтах, що свідчить про те, що, можливо, проходить перенесення енергії, що поглинається в одній точці макромолекули, впродовж неї до самого найбільш нестійкого її сайту [13]. Іонізуюче випромінювання має здатність викликати розриви як одного, так і одночасно двох ланцюгів

молекули ДНК. Воно має властивість руйнувати фосфодіестеразні зв'язки між вуглеводними залишками пентоз і фосфатами. Для клітин еукаріот, вирощених *in vitro*, при розрахунку на 1000 пошкоджень подвійної спіралі молекули ДНК доза 1 Грей викликає 950 поодиноких та 50 подвійних розривів. Розрив фосфодіестеразних зв'язків може відбуватись безпосередньо одне проти одного, або в межах певної відстані по довжині макромолекули [26, 27].

Відновлення цілісності одного із ланцюгів після розриву між вуглеводним і фосфатним залишками можливо, але тільки при відсутності розходжень кінцевих фрагментів, що розірвались. Таке відновлення виключається, коли хоча б один із кінців після розриву перебуває в реактивному стані. Останній може під дією кисню бути підданий перекісному окисленню і, відповідно, втрачає здатність до репаративного з'єднання. Подвійний розрив, а саме, розрив обох ланцюгів подвійної спіралі відбувається лише в випадках локалізації ушкодження кожного із ланцюгів на відстані, меншій п'яти нуклеотидів один від одного. Такий стан настає, коли два поодинокі розриви виявляються в безпосередній близькості або коли частка високої щільності іонізації спричиняє розрив обох ланцюгів [12, 24].

Ряд молекул шляхом утворення водневих зв'язків між їх функціональними групами здатні формувати трьохмірні структури. В ДНК вони утворюють подвійну спіраль за допомогою парного зв'язку основ. Два водневі зв'язки, які поєднують комплементарні основи аденін і тимін у нативній ДНК, можуть бути порушені, що передую повному розділенню двох азотних основ. Водневі зв'язки, як вид слабкої взаємодії, є високорадіочутливими. Їх руйнування при опроміненні призводить до серйозних змін молекулярної структури. Іонізуюче випромінювання впливає на асоціацію ДНК з протеїнами, тобто для хроматину наслідком цього є порушення транскрипції генетичної інформації [32, 35].

При випромінюванні можуть формуватись перехресні внутрішньомолекулярні зв'язки, коли частини ДНК аномально сполучаються одна з одною. Іонізуюче випромінювання здатне призводити до утворення в нормі не існуючих перехресних зв'язків в межах подвійної спіралі ДНК. Прикладом цього є перехресний зв'язок між двома пиримідиновими основами, що виникає під дією ультрафіолетового випромінювання в двохспіральной молекулі ДНК. Суміжні комплементарні пари азотних основ аденін - тимін і аденін - тимін, по суті, поділяють між собою одну площину симетрії [36]. Дві суміжні пиримідинові основи не сполучені одна з одною, оскільки вони асоціюються з двома комплементарними аденінами за допомогою подвійних водневих зв'язків, паралельних по відношенню до поздовжньої осі подвійної спіралі макромолекули. Реалізація радіаційних ефектів починається з появи першого ковалентного зв'язку між атомами у двох суміжних тимінових основах. Цей ковалентний зв'язок утворюється замість одного з чотирьох існуючих водневих зв'язків між двома парами основ аденін - тимін. Інші три зв'язки залишаються,

лише відстань їх суттєво перевищує таку в фізіологічних умовах. Утворення першого ковалентного зв'язку є ознакою притягання одним з тимінових основаній іншим, що передбачає ротацію суміжного тиміну навколо beta-глікозидного зв'язку атому N1 піримідинової основи з атомом C1 2-дезоксирибози. Далі іонізуюче випромінювання викликає розрив останніх трьох водневих зв'язків і індукуює утворення другого ковалентного зв'язку між атомами C і C двох суміжних тимінів. Утворення замкнутої структури (циклобутану) супроводжується ротацією, не паралельною двох тимінів, навколо їх відповідних beta-глікозидних зв'язків. Ці ротації обумовлюють помітне місце викривлення форми подвійної спіралі макромолекули. Нерівна ротація двох суміжних тимінових основ стабілізується при утворенні між ними кута 90°. У даному випадку величина радіаційного пошкодження молекули ДНК максимальна. Однією із частих змін ДНК при випромінюванні є втрата пуринових основаній нуклеотидами. За даними НРЕС-аналіза, ДНК, у залежності від дози опромінення, здатна втрачати не тільки пуринові основи гуанін або аденін, але також і піримідинові тимін і цитозин. Ці процеси призводять до надзвичайно тяжких порушень здібностей ДНК зберігати генетичну інформацію [14].

Одним із ключових питань, що стосуються радіаційного впливу на клітини, є питання можливої кореляції між процесами деградації ДНК і експресією генів [33]. Його актуальність обумовлена тим, що в клітинах, що піддалися дії ультрафіолетового опромінення, так же, як і в оброблених діметилсульфоксидом (ДМСО), деградація ДНК відбувається разом із експресією генів α і β ланцюгів молекули гемоглобіну [14].

Іонізуюче випромінювання здійснює значний вплив на мембрани клітин і призводить до перекісного окислення. Ліпіди мембранних клітин розглядаються в якості мішені іонізуючого випромінювання поряд з молекулами ДНК [37]. Автори не вважають протеїни мішенню дії малих доз, оскільки їх ушкодження настає при рівні доз на два порядки більше. З огляду на малу величину доз опромінювання, що викликають відповідні ушкодження, перекісне окислення ліпідів клітинних мембран не супроводжується летальними наслідками. Ушкодження такого роду накопичуються протягом випромінювання і, згідно експериментальним даним, певно не підлягають репарації. У результаті чого слід очікувати порушення функції клітин.

У результаті дії великих і малих доз іонізуючого випромінювання на молекулярному рівні першим наслідком окислення ліпідів є проникнення води до внутрішніх гідрофобних слоїв мембран, що обумовлює зміни бар'єрних властивостей, а також функціональні порушення протеїнів і ензимів [21]. Великі дози іонізуючого випромінювання мають здатність викликати ушкодження як протеїнів, так і ліпідів мембран. Малі дози випромінювання не здійснюють відчутного прямого ефекту на протеїни мембран, але здатні викликати окисдацію ліпідів. Наслідками структурних і динамічних змін стану ліпідів мо-

жуть бути порушення конформаційних та функціональних властивостей клітинних мембран [34].

В експериментах по визначенню залежності доза - ефект було показано, що величина оксидантних ушкоджень є функцією величини дози опромінювання [20]. Було встановлено, що холестерин разом з насиченими ліпідами має протекторні властивості і попереджує дифузію вільних радикалів через мембрани клітин, що значно зменшує оксидантні ушкодження. Наслідками такого захисного ефекту холестерину є низька чутливість до радіаційно індукваного перекісного окислення "старіючих" клітинних елементів в порівнянні з "молодими" клітинами в культурі.

При вивченні біологічних наслідків радіаційно індукваного перекісного окислення ліпідів клітинних мембран культуру клітин піддавали кожний день опроміненню в дозі 0,1 Гр одноразово, або двічі з інтервалом 10 год. Після настільки малого опромінення також виникали оксидантні ушкодження. Більш того, реєстрували прогресуюче накопичення порушень при відсутності ознак репаративної активності [34].

Таким чином, була підкреслена важливість перекісного окислення для радіаційно індукваних процесів [34]. Автори вважають, що возз'єднання вуглеводного і фосфатного залишків після розриву одного із ланцюгів молекули ДНК може бути заблоковано киснем при умовах, що хоча б один з кінців обриву перебуває в реактивному стані.

O.O. Lytvynenko, S.G. Bugaicov

Ionizing Radiation in the Process of Initiation and Development of Cancer Pathology

There have been described effects of low doses of ionizing radiation on initiation and development of cancer. It has been demonstrated that ionizing radiation for human increases frequency of cytogenetic disturbances, change of damage level of the genome of the cell, which in its turn leads to instability of the genome. There have been identified stochastic and non-stochastic effects. It has been shown that the stochastic effects contribute to development of malignant neoplasms. It has been also demonstrated that the effect of low doses of ionizing radiation causes DNA fragmentation, breakage of one or two chains of the DNA helix, formation of intramolecular cross-links in the DNA, DNA depurination, breakage of hydrogen bonds in the DNA helix, lipid peroxidation, which promotes initiation of malignant tumors in human body (Arch. Clin. Exp. Med.—2013.—Vol.22, №1. — P. 120-123).

Keywords: ionizing radiation, small doses, cell genome, DNA, cancer

A.A. Литвиненко, С.Г. Бугайцов

Ионизирующее излучение в возникновении и развитии онкологической патологии

Описывается влияние малых доз ионизирующего излучения на возникновение и развитие онкологических заболеваний. Показано, что ионизирующее излучение у людей способствует увеличению частоты цитогенетических нарушений, из-

менению уровня повреждений генома клетки, что, в свою очередь, приводит к развитию нестабильности генома. Дано определение стохастических и нестохастических эффектов. Показано, что стохастические эффекты способствуют развитию злокачественных новообразований. Показано, что действие малых доз ионизирующего излучения приводит к фрагментации ДНК, разрывам одной и двух цепей спирали ДНК, к формированию внутримолекулярных перекрестных связей в ДНК, депуринизации ДНК, разрывам водородных связей в спирали ДНК, перекисному окислению липидов, что способствует возникновению злокачественных опухолей в организме человека (Арх. клин. эксп. мед.—2013.— Т.22, №1.—С. 120-123).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воробьева Н.Ю. Молекулярные и клеточные маркеры индивидуальной чувствительности человека к воздействию ионизирующего излучения: Автореф. дис. на соис. учен. степ. к. биол. н. / Н.Ю. Воробьева. — М., 2007. — 22 с.
2. Газиев А.И. Генетическая нестабильность клеток и ее модуляция / А.И. Газиев: Третий съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. // Радиобиология, радиэкология, радиационная безопасность. — 1997. — С. 65.
3. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения городов Украины с предприятиями ядерно-энергетического производства / Д.А. Базики, А.Е. Романенко, З.П. Федоренко [и др.] // Радиация и риск. — 2011. — Т. 20, № 3. — С. 58-68.
4. Інші форми раків. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи 1986 - 2011 / А.Є. Присяжнюк, А.Ю. Романенко, З.П. Федоренко [и др.] / За редакцією А.М. Сердюка, В.Г. Бебешко, Д.А. Базики. — Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига", 2011. — С. 223-235.
5. Коваленко А.Н. Введение в радиационную тиреологическую / Под ред. А.Н. Коваленко, Д.Е. Афанасьева, А.А. Самойлова. — К., "Томирис — Н". — 2006. — 615 с.
6. Максимов С.Я. Первично множественные опухоли органов репродуктивной системы / С.Я. Максимов // Практическая онкология. — 2009. — Т.10, №2. — С. 117-123.
7. Найдич В.И. Радиобиология на пороге XXI века / В.И. Найдич // Вестник Российской академии наук. — 1999. — Т. 69, № 12. — С. 1127-1129.
8. Нестабильность генома после воздействия радиации в малых дозах (в 10 километровой зоне аварии на ЧАЭС и в лабораторных условиях) / И.И. Пелевина, В.Я. Готлиб, О.В. Кудряшова [и др.] // Радиационная биология. Радиэкология. — 1996. — Т.36, №4. — С. 546-560.
9. Оценка связи полиморфизмов гена p 53 с риском развития злокачественных новообразований у работников производства сопряженного с радиационным воздействием / В.А. Белявская, Р.М. Тахауов, М.Б. Фрейдин [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — №1. — С. 45-50.
10. Рак молочної залози. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи 1986 - 2011 / А.Є. Присяжнюк, А.Ю. Романенко, З.П. Федоренко [и др.] / За ред. А.М. Сердюка, В.Г. Бебешко, Д.А. Базики. — Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига", 2011. — С. 215-222.
11. Эпидемиологический анализ отдаленных канцерогенных последствий хронического облучения населения Урала / М.М. Косенко, А.В. Аклеев, Н.В. Старцев [и др.] // Международный журнал радиационной медицины. — 1999. — No. 2. — С. 34-41.
12. Clustered DNA damages as doseimeters of ionizing radiation exposure and biological responses / В.М. Sutherland, P.V. Bennett, M. Sagarbaev [et al.] // Rad. Prot. Dos. — 2001. — Vol. 97, No. 1. — P. 33-38.
13. Eremenko T. Organization modification and replication of the human genome: III Temporal order of replication and methylation of palindromic replication and methylation of palindromic, repeated and unique Hela nDNA sequences / T. Eremenko, M.V. Timofeeva, P. Volpe // Mol. Biol. Rep. — 1980. — No. 6. — P. 131-136.
14. Eremenko T. Regulation of DNA repair and replication in proliferating FL cells / T. Eremenko, M.V. Timofeeva, P. Volpe // Phys. Proc. Acad. Lincei. — 1995. — Vol. 6. — P. 199-312.
15. Frisman E. Effect of gamma - irradiation on the conformation of the native DNA molecule / E. Frisman, O. Zarubina // Phys. Chem. — 1993. — No. 46. — P. 37-46.
16. ICRP Publication 26. Radiation protection 1976: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP) // Pergamon Press, New York, 1977.
17. ICRP Publication 60. Radiation protection 1990: Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP) // Pergamon Press, New York, 1991. — 197 p.
18. International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendation of the international commission of Radiological Protection // ICRP Publication 103. Annals of the ICRP 37 (2 - 4) Eisevier, Oxford, 2008.
19. Mackenzie J. Breast cancer following multiple fluoroscopies / J. Mackenzie // Br. J. Cancer. — 1965. — No. 19. — P. 1-8.
20. Parasassi T. Cholesterol protects the phospholipid bilayer from oxidative damage / T. Parasassi, A.M. Giusti, M. Raimondi [et al.] // Free Radicals Biol. Med. — 1995. — No. 19. — P. 511-516.
21. Parasassi T. Evidence for an increase in water concentration in bilayers after oxidative damage of phospholipids induced by ionizing radiation / T. Parasassi, A.M. Giusti, E. Gratton // Int. J. Rad. Biol. — 1994. — No. 65. — P. 329-334.
22. Pierce D.A. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 23, Part I., Cancer. — 1950-1990 / D.A. Pierce, Y. Shimizu, D.L. Preston // Radiat. Res. — 1996. — No. 146. — P. 1-27.
23. Prasard K.N. Health risk of low dose ionizing radiation in humans / K.N. Prasard, W.C. Cole, G.M. Hasse // Exp. Biol. Med. — 2004. — Vol. 229. — P. 378-382.
24. Processing of bistranded abasic DNA clusters in gamma - irradiated human hematopoietic cells / A.G. Georgakilas, P.V. Bennett, D.M. Wilson [et al.] // Nucleic Acid Res. — 2004. — V.32, No. 18. — P. 5609-5620.
25. Puskin Jerom S. Age and time dependence of risk / S. Puskin Jerom // J. Radiol. Prot. — 1997. — Vol. 17, No. 3. — P. 135-136.
26. Rothkamm K. Evidence for lack of DNA double - stand break repair in human cells exposed to very low X - ray doses / K. Rothkamm, M. Lohrich // Prac. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 2003. — Vol. 100, No. 9. — P. 5057-5062.
27. Rothkamm K. Misrepair of radiation - induced DNA double - stand breaks and its relevance for tumorigenesis and cancer treatment (Review) / K. Rothkamm, M. Lohrich // Int. J. Oncology. — 2002. — Vol. 21, No. 2. — P. 433-440.
28. Seymour C. All colonies of CHO - KI cell surviving gamma - irradiation contain non - viable cell / C. Seymour, C. Mothersill // Mutat. Res. — 1992. — Vol. 267, No. 1. — P. 19-30.
29. Sinclair W. The international role of RERF / W. Sinclair / In: RERF Update. — 1996. — Vol. 8, No. 1 — P. 6-8.
30. Streffler C. Carcinogenesis after ionizing irradiation / C. Streffler // International journal of Radiation Medicine. — 1999. — No. 3-4. — P. 4-6.
31. Thompson D.E. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumours, 1958 - 1987 / D.E. Thompson, K. Mabuchi, E. Ron // Radiat. Res. — 1994. — No. 137. — P. 17-67.
32. Volpe P. Chronology of cell and virus transcription. In Molecular Bases of Genetic Processes / P. Volpe // Belyaev D.K. ed MIR Publishers. — Moscow, 1981. — Vol. 3. — P. 7-21.
33. Volpe P. Complete and incomplete repair of radiodamaged gene sequences / P. Volpe, T. Eremenko // UNESCO Technical Reports. — 1994. — Vol. 19. — P. 27-43.
34. Volpe P. Influence of low doses of Radiation on the DNA double helix, gene expression and membranal state / P. Volpe, T. Parasassi, O. Sapora // Inter. J. of Rad. Med. — 1999. — No. 1. — P. 78-89.
35. Volpe P. Kinetics of RNA labelling in fractions enriched with neuroglia and neurons / P. Volpe, A. Giuditta // Nature. — 1967. — No. 216. — P. 154-155.
36. Volpe P. Repair - modification and evolution of the eukaryotic genome organization / P. Volpe, T. Eremenko // Cell Biophys. — 1989. — Vol. 15. — P. 41-60.
37. Volpe P. Repair - modification of radiodamaged genes / P. Volpe, T. Eremenko // Rad. Prot. Dos. — 1995. — No. 62. — P. 19-22.
38. Wachsman F. Die strahlengafahz - realistisch gesehen / F. Wachsman // Naturwissenschaften. — 1989. — Vol. 76, No. 2. — P. 45-51.

Надійшла до редакції: 16.07.2013 р.