

HUMAN HEREDITARY PATHOLOGY AND GENOMIC INSTABILITY

Pedan L.R., Honcharova R.I., Kachko H.O., Omelchenko E.M., Tymchenko O.I., Pokanevych T.M., Popovych L.V.

СПАДКОВА ПАТОЛОГІЯ ЛЮДИНИ І ГЕНОМНА НЕСТАБІЛЬНІСТЬ

¹ПЕДАН Л.Р.,
²ГОНЧАРОВА Р.Й.,
¹КАЧКО Г.О.,
¹ОМЕЛЬЧЕНКО Е.М.,
¹ТИМЧЕНКО О.І.,
³ПОКАНЕВИЧ Т.М.,
⁴ПОПОВИЧ Л.В.
¹Державна установа
"Інститут громадського
здоров'я ім. О.М. Марзеева
Національної академії
медичних наук України",
²Інститут генетики і цитології
Національної академії
наук Білорусі,
³КЗ КОР "Київський
обласний центр
охорони здоров'я
матери та дитини",
⁴Житомирський обласний
діагностичний центр.

УДК 575.22 (616)

Ключові слова: спадкова патологія, хромосомна нестабільність, вроджені вади розвитку у новонароджених.

Забруднення довкілля як наслідок технічного прогресу та інтенсивної господарської діяльності призводить до накопичення мутагенних факторів, здатних пошкоджувати ДНК і викликати мутації у клітинах людини. Прискорення мутаційного процесу провокує злоякісну трансформацію клітин і тканин, збільшує частоту спадкових захворювань і вроджених вад розвитку (ВВР), знижує якість і час життя окремих індивідів, зменшує адаптаційний потенціал цілих груп населення. Україна, Білорусь й усі європейські країни підпадають під вплив комплексу мутагенних факторів, включно з "чорнобильськими" радіонуклідами і викидами хімічної промисловості. У цій ситуації постає проблема оцінки частоти і спектра спадкових хвороб,

створення територіальних реєстрів спадкових захворювань [1, 2].

Зміни, що виникають у генах, які впливають на відповідь клітин на генотоксичний стрес, дестабілізують захисні механізми, підвищуючи чутливість генома до подальшого мутагенного впливу і викликають мутації та розвиток індукованої геномної нестабільності – явища, яке привертає увагу дослідників у зв'язку з виразними патогенетичними ефектами [1].

Метою роботи є оцінка значення хромосомної нестабільності як фактора, що викликає вроджені або спадкові захворювання.

Матеріали та методи. Дослідження проводилось у декілька етапів. Спочатку було проаналізовано джерела літератури, в яких представлено результати подібних досліджень. Для цього

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ГЕНОМНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ

¹Педан Л.Р., ²Гончарова Р.И., ¹Качко Г.А.,
¹Омельченко Э.М., ¹Тимченко О.И.,
³Поканевич Т.М., ⁴Попович Л.В.

¹ГУ "Институт общественного здоровья им. А.Н. Марзеева Национальной академии медицинских наук Украины",

²Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси,

³КУ КОР "Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка", г. Киев

⁴Житомирский областной диагностический центр, г. Житомир

Цель: оценка значения хромосомной нестабильности как фактора, вызывающего врожденные и наследственные заболевания.

Материалы и методы. Проанализировано 160295 случаев (данные статистической отчетности МЗ Украины, ф. 49 "Отчет медико-генетического центра (консультации, кабинета)" в 2000-2015 годах; 2090 случаев (данные мониторинга, проводившегося в Киевской области) в 1999-2003 и 2009-2015 годах; 6899 случаев (данные медико-генетического отделения областного диагностического центра в Житомирской области) в 1998-2015 годах.

Результаты. В Украине из года в год диагностируются множественные врожденные пороки развития, которые в действительности скрывают недиагностированные синдромы, такие как син-

дром Ниймеген, Луи-Бар и многие другие.

Зачастую случаи синдромов хромосомной нестабильности являются одиночными, а структура множественных врожденных пороков развития на всей территории Украины в 2000-2015 годах находилась в диапазоне 3,5-4,6% (по данным Ф. 49 МЗ Украины), в Киевской области – до 7% в 1999-2003 и 2009-2015 гг. (по данным генетического мониторинга), в Житомирской области – до 17% в 1998-2015 гг. (по данным медико-генетического отделения областного диагностического центра).

Вывод. В ходе проведенных исследований подтверждено, что возможным отдаленным эффектом воздействия радиационного облучения может быть хромосомная нестабильность, что было ранее установлено в ходе натуральных и экспериментальных исследований. К наследственным заболеваниям, объединенным в группу синдромов хромосомной нестабильности, относятся анемия Фанкони, атаксия-телеангиэктазия, синдромы Блума, Ниймеген, Коккейна, Вернера и пигментная ксеродерма. Учитывая низкий уровень наследственных заболеваний, объединенных в группу СХН, исследование отдаленных эффектов хромосомной нестабильности требует дальнейшего углубления анализа с укрупнением временных или пространственных характеристик.

Ключевые слова: наследственная патология, хромосомная нестабильность, врожденные пороки развития у новорожденных.

© Педан Л.Р., Гончарова Р.Й., Качко Г.О., Омельченко Е.М., Тимченко О.І.,
Поканевич Т.М., Попович Л.В. СТАТТЯ, 2018.

використано науково-інформаційний, бібліографічний методи та метод наукового аналізу.

На наступному етапі використовували дані відомчої статистичної звітності МОЗ України, форма 49 "Звіт медико-генетичного центру (консультації, кабінету)", за 2000-2015 роки (160295 випадків).

III етап включав аналіз карт випадків народження дітей з ВВР, заповнених у Київському обласному центрі охорони здоров'я матери і дитини, які заповнювали акушер-гінекологи або неонатологи пологових установ. Діагноз вродженої патології з використанням Міжнародної класифікації хвороб X перегляду (МКХ-10) верифікували лікарі-генетики у районному медико-генетичному кабінеті або у відділенні планування сім'ї та медичної генетики Київського обласного центру охорони здоров'я матери і дитини (2090 випадків) за 1999-2003 та 2009-2015 роки.

IV етап полягав в аналізі карт випадків народження немовлят з вродженою патологією у Житомирській області, заповнених у медико-генетичному відділенні обласного діагностичного центру (6899 випадків).

Результати досліджень.

До групи генетично детермінованих захворювань належать хвороби, для яких є типовою підвищена частота аберацій хромосом. Вони об'єднані у групу синдромів хромосомної нестабільності (СХН), до якої належать анемія Фанконі [3], атаксія-телеангіектазія, синдроми Блума, Ніймеген, Коккейна і пігментна ксеродерма, а також синдроми передчасного старіння (синдром Вернера) [1], [4]. Причиною хромосомної нестабільності цих переважно орфанних спадкових захворювань є генетичні дефекти у різних системах репарації ДНК, які разом з нестабільністю генома соматичних клітин визначають підвищену схильність про-бандів до раку. Крім цього, виявлено, що такі загальні



ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

клінічні випадки, як порушення пігментації шкіри або нейродегенеративні зміни також пов'язані з дефектами репараційних систем [4].

При цьому прискорюється мутаційний процес і збільшується мутаційне навантаження у популяціях рослин, тварин і людини. Пошкодження ДНК, генні і хромосомні мутації, що виникли на їхній основі, вносять суттєвий вклад в етіологію і патогенез різних захворювань. Цілісність і стабільність генома клітин підтримується завдяки захисним механізмам, які склалися протягом еволюції, що протистоять мутагенному тиску довкілля. Важливе місце серед них посідають репараційні системи, які елімінують первинні пошкодження ДНК ще до перетворення їх на мутаційні події.

От чому одним із основних факторів дестабілізації генома, що призводить у результаті до розвитку патологічних станів, є мутаційна мінливість генів, які контролюють репарацію ДНК.

Найбільш очевидним є зв'язок геномної нестабільності з патологією у деяких спадкових синдромах. Частота мутацій, що детермінують спадкові хвороби, неоднакова у різних країнах та етнічних групах (табл. 1).

Так, мажорна мутація, що викликає синдром Ніймеген, частіше зустрічається у слов'янських популяціях Чехії, України і Польщі, де гетерозиготне носійство реєструється з частотою 1:177 [1], що в'ятеро перевищує її поширення (1:866) у Німеччині [4]. Частота гетерозиготного носійства мутацій, асоційованих з анемією Фанконі, варіює від 1:90 у популяціях Ашкеназі, до 1:300 – у країнах Західної Європи і США [4]. У гетерозиготних носіїв цих мутацій також підвищений ризик виникнення раку [1].

Не викликає сумніву і роль дефектів репарації ДНК у канцерогенезі [1]. СХН значною мірою зумовлені порушеннями відновлювальної функції ДНК. Саме тому пацієнти з діагнозом СХН являють собою групу ризику за таким показником, як вразливість генома для ДНК-пошкоджуючих факторів середовища і онкологічний ризик [1]. Встановлено, що мутації у генах BRCA1 і BRCA2, що беруть участь у репарації двониткових розривів ДНК, обумовлюють схильність до раку молочної залози і яєчника, а мутації у генах hMSH2, hMLH1 і hPMS2, що відповідають за репарацію неспарених основ, призводять до

Таблиця 1
Частота мутацій, що детермінують спадкові хвороби [1]

Хвороба	Частота
Синдром Ніймеген	1 : 177
Атаксія-телеангіектазія	1 : (40 000 – 100 000)
Синдром Луї-Бар	1 : (100 – 200)
Синдром Блума	1 : 111
Синдром Вернера	1 : 10 000 000
Анемія Фанконі	1 : 300

розвитку спадкового неполіпозного колоректального раку [5]. Однак не лише мутаційна мінливість, але й поліморфізм генів репарації ДНК, що модифікує активність репараційних ферментів, може бути суттєвим фактором утворення пухлин. Останнім часом виявлено асоціацію поліморфних алелей низки генів репарації з ризиком розвитку раку у різних органах і тканинах, але ця проблема далека від кінцевого вирішення.

Вивчення різних проявів геномної нестабільності у потерпілих від Чорнобильської катастрофи на території Республіки Білорусь також

виявило взаємозв'язок між дестабілізацією генома і змінною низки функціонально-фізіологічних параметрів [6]. Показано, що цитогенетичні і молекулярно-генетичні зміни у соматичних клітинах у ліквідаторів реєструються на фоні підвищення захворюваності практично за усіма нозологічними групами хвороб.

Проблеми радіаційно індукованої нестабільності генома, що розвивається під впливом іонізуючого опромінення у малих дозах, у зв'язку з онкологічним ризиком розглянуті у роботі співробітників Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е. Кавецького НАН

України [7]. Автори вважають, що у відповідності з парадигмою сучасної радіобіології підвищена індивідуальна радіаційна чутливість може формуватися внаслідок радіаційно індукованої нестабільності генома і є суттєвим фактором ризику розвитку радіаційно індукованого канцерогенезу.

Мутації у генах, залучених у відповідь клітини на генотоксичний стрес, пригнічують захисні функції, у результаті чого підвищується чутливість спадкових структур до наступного мутагенного впливу і розвивається індукована геномна нестабільність [1]. Відкриття цього феномену стало вражаючим досягненням біології кінця минулого – початку нинішнього століття. Індукована геномна нестабільність проявляється у вигляді різноманітних генетичних, морфологічних і функціональних порушень у віддалені терміни після контакту з мутагеном або навіть у наступних поколіннях. Вона впливає на злорякисну трансформацію клітин та на стан здоров'я і якість життя, що робить актуальним виявлення цього феномену у населення і потребує нових підходів до охорони здоров'я людини у змінених екологічних умовах.

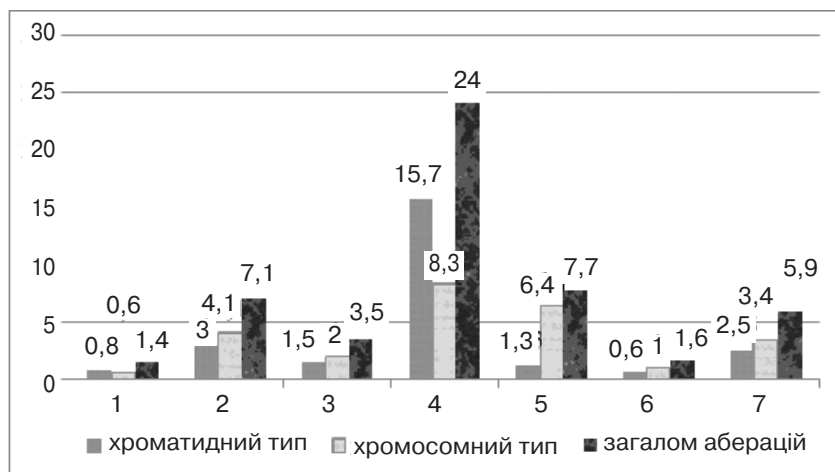
Іонізуюче опромінення індукує переважно аберації хромосомного типу, серед яких нестабільні (дицентрики і центричні кільця) і стабільні (транслокації) є специфічними маркерами радіаційного ураження [1, 7].

Показано, що в опроміненіх осіб, у т.ч. у дітей, підвищена чутливість хромосом периферичної крові до наступних мутагенних впливів *in vitro* [1]. Геном лімфоцитів у дітей, народжених від батьків, що зазнали радіаційного впливу, більш чутливий до індукції аберацій хромосом за дії широкого діапазону гамма-променів Cs^{137} (0,25-1,5 Gy) порівняно з контрольною групою [8].

Підтверджено реальність радіаційно індукованої зміни стабільності генома лімфоцитів периферичної крові

Рисунок 1

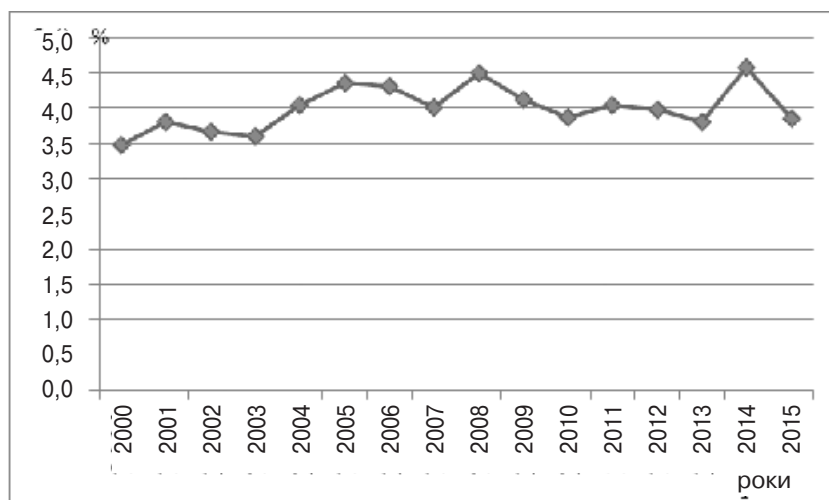
Частота аберацій хромосом у ліквідаторів і осіб, які перехворіли на ГПХ, в інтактних культурах і у культурах з тестуючим мутагенним навантаженням *in vitro*



Примітки: 1 – контроль, м. Київ; 2 – контроль + діматіф; 3 – ГПХ; 4 – ГПХ + діматіф; 5 – ГПХ + радіація; 6 – ліквідатори; 7 – ліквідатори + діматіф.

Рисунок 2

Поширеність множинних вроджених вад розвитку серед усіх вроджених вад розвитку новонароджених, ф. 49 статистичної звітності МОЗ, Україна, 2000-2015 рр., %



HUMAN HEREDITARY PATHOLOGY AND GENOMIC INSTABILITY

¹Pedan L.R., ²Honcharova R.I., ¹Kachko H.O.,¹Omelchenko E.M., ¹Tymchenko O.I.,³Pokanevych T.M., ⁴Popovych L.V.¹State Institution "O. M. Marzeiev Institute for Public Health, NAMSU", Kyiv, Ukraine²Institute of Genetics and Cytology, NASB, Minsk, Republic of Belarus³Kyiv Regional Center for Maternal and Child Health Protection, Kyiv, Ukraine⁴Zhytomyr Oblast Diagnostic Center, Zhytomyr, Ukraine

Objective. We estimated the value of chromosomal instability as a factor that caused the congenital or hereditary diseases.

Materials and methods. We analyzed 160295 cases (statistical data of the Ministry of Public Health of Ukraine, F. 49 "Report of Medico-Genetic Center (consultations, cabinet)" in 2000-2015; 2090 cases (monitoring data, performed in Kyiv region) in 1999-2003 and 2009-2015; 6899 cases (monitoring data of medico-genetic department of the diagnostic center of Zhytomyr region) in 1998-2015.

Results. In Ukraine, the multiple congenital malformations are diagnosed from year to year which really hide undiagnosed syndromes, such as the Nijmegen, Louis Bar syndromes and many others. In general, the cases of chromosomal instability

syndromes were single, and the structure of multiple congenital malformations at the whole territory of Ukraine was in the range of 3.5-4.6% (according to the data of F. 49 Ministry of Public Health of Ukraine) in 2000-2015, in Kyiv region – up to 7% (according to the data of genetic monitoring) in 1999-2003 and 2009-2015, in Zhytomyr region – up to 17% (according to the data of medico-genetic department of the diagnostic center in Zhytomyr region) in 1998-2015.

Conclusions. In the course of the research, it was confirmed that the chromosomal instability may have been a possible remote effect of radiation exposure which had been previously established in the field and experimental studies. The Fanconi anemia, ataxia telangiectasia, the Bloom, Nijmegen, Cocaine syndromes and pigmented xeroderma, as well as the Werner's syndrome, fall in the hereditary diseases united in to a group of the syndrome of chromosomal instability (SCI). Taking into account a low level of hereditary diseases, united into the SCI group, the research of the remote effects of chromosomal instability require the further deepening of the analysis with the consolidation of temporal and spatial characteristics.

Keywords: hereditary pathology, chromosomal instability, congenital malformations in the newborns. E-mail: milapedan@gmail.com

людини, яка, залежно від інтенсивності та тривалості опромінення, експресується у вигляді хромосомної нестабільності або адаптивного відгуку [9].

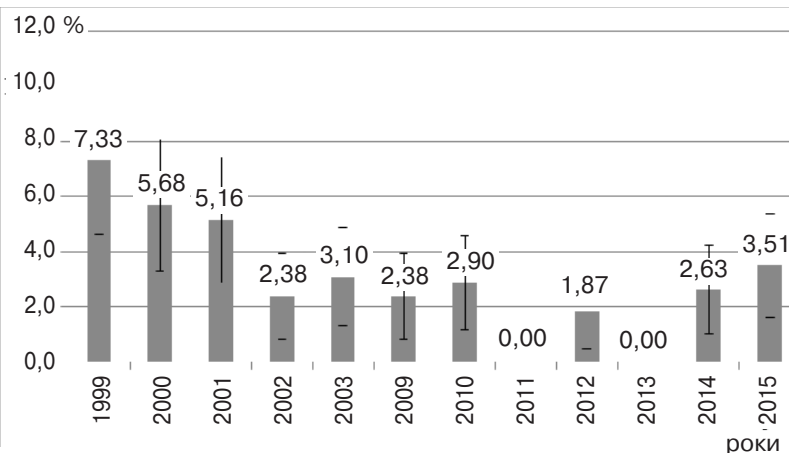
У разі додаткового мутагенного навантаження діматіфом (диетиленімід амідотіофосфорної кислоти) *in vitro* середньогрупова частота аберацій хромосом в осіб, які перехворіли на гостру променеву хворобу, зросла до $24,05 \pm 6,91$ на 100 клітин (переважно за рахунок аберацій хроматидного типу), що виявилось вищим ($p < 0,01$), ніж у контрольних культурах, оброблених діматіфом ($7,14 \pm 1,44$ на 100 клітин) (рис. 1). Додаток до вихідного рівня хромосомних аберацій (надспонтанний рівень) в осіб, які перехворіли на гостру променеву хворобу (ГПХ), становив $20,5$ на 100 метафаз, а в осіб із контрольної групи – $5,7$ на 100 метафаз. Загалом лімфоцити експонованої групи виявилися більш чутливими до діматіфу, ніж контрольної, причому не тільки за інтегральним, але й за специфічним для його кластогенної дії показником (частотою хроматидних обмінів), що свідчить про експресію прихова-

ної хромосомної нестабільності у лімфоцитах обстежених осіб, які перехворіли на ГПХ, ймовірно, у результаті попереднього опромінення *in vivo*.

За тестуєної радіаційної дії *in vitro* середньогрупова частота аберацій хромосом в осіб, які перенесли гостру променеву хворобу, підвищилася до $7,67 \pm 1,23$ на 100 клітин, що не відрізнялося від результатів ($p > 0,05$), отриманих в опромінені контрольних культурах ($5,75 \pm 1,25$ на 100 клітин). Спектр пошкоджень хромосом після опромі-

нення культур зсунувся у бік аберацій хромосомного типу внаслідок підвищення частоти нестабільних (дицентрики + центричні кільця) і стабільних (аномальні моноцентрики) обмінів, що характерне для кластогенної дії гамма-радіації на пресинтетичній стадії мітотичного циклу. За специфічним радіоіндукованим цитогенетичним показником (сумарною частотою всіх обмінних аберацій хромосомного типу, яка становила $4,29$ на 100 метафаз порівняно з $2,75$ на 100 метафаз в

Рисунок 3
Поширеність множинних вроджених вад розвитку серед усіх вроджених вад розвитку новонароджених, за даними генетичного моніторингу, Київська область, 1999-2003 та 2009-2015 рр., %



опромінених контрольних культурах) група пацієнтів з гострою променевою хворобою виявилася більш радіочутливою, ніж контрольна, що може свідчити про порушення стабільності хромосомного апарату лімфоцитів у результаті попереднього опромінення *in vivo* [9].

Окрім того, виявлено міжіндивідуальну варіабельність надспонтанного цитогенетичного ефекту, який не корелював з вихідним рівнем хромосомних аберацій, що може бути відображенням генетично зумовлених та/чи радіаційно-індукованих адаптаційних можливостей організму [9].

Прояви геномної нестабільності різноманітні. Так, в експериментах на мишах і щурах показано, що радіаційний чи хімічний вплив на батьків (самців чи самок) призводить до збільшення частоти аберацій хромосом, аномалій

розвитку, пухлин в їхніх неекспонованих потомків, в ембріональній та пренатальній смертності, вроджених аномаліях розвитку. Усе це продемонстровано у різних видів тварин на рівні клітини та організму. Оскільки постчорнобильські умови сприяють розвитку геномної нестабільності у соматичних і статевих клітинах людини [1], то для людини у репродуктивній сфері результати представлені таким чином.

Оцінено вплив радіаційного чинника серед населення Київської області, яке проживало на територіях, забруднених радіонуклідами: показано підвищення ризику виникнення безплідності та самовільних викиднів [10].

Якщо розглянути поширеність вроджених аномалій, то за даними Ф. 49 виявлено, що множинні вроджені вади розвитку (МВВР) становили 3,5-4,6% на усій території України (рис. 2).

На противагу показано, що у Київській області такий відсоток становив до 7% (рис. 3).

Щодо решти синдромів, які входять до групи хвороб з геномною нестабільністю (синдроми Ніймеген, Луї-Бар, Блума, Вернера, атаксія-телеангіектазія, анемія Фанконі), то випадки їх були

поодинокими, тому у дослідження не включені.

МВВР у Житомирській області у структурі вродженої патології становили $(10,23 \pm 0,36)\%$ за 1998-2015 роки. При цьому показано збільшення частки цього класу спадкової патології з роками: частка у 2010-2015 рр. порівняно з 1998-2003 рр. зростає з $(8,00 \pm 0,61)\%$ до $(12,81 \pm 0,66)\%$ ($p < 0,001$) (рис. 4).

В Україні з року в рік діагностуються МВВР, за якими насправді ховаються недіагностовані синдроми, такі як синдром Ніймеген, Луї-Бар та багато інших [1].

Причини цього – недостатній рівень підготовки лікарів у галузі медичної генетики та відсутність необхідного обладнання.

Означеність клінічних проявів геномної нестабільності в Україні діагностується на вкрай низькому рівні. Проблема клінічної діагностики вищевказаних синдромів має вирішуватися через підвищення кваліфікації лікарів-генетиків, оскільки виявлення ознак геномної нестабільності у групах або в окремих осіб може сприяти зниженню захворюваності внаслідок проведення ранніх профілактичних заходів.

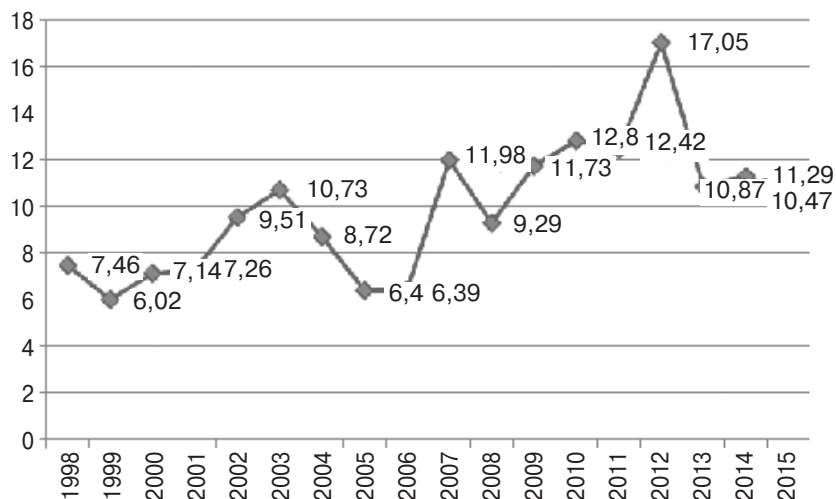
Висновки

У ході проведених досліджень підтверджено, що можливим віддаленим ефектом впливу радіаційного опромінення може бути хромосомна нестабільність, що було раніше встановлено у ході натурних та експериментальних досліджень.

Анемія Фанконі, атаксія-телеангіектазія, синдроми Блума, Ніймеген, Коккейна і пігментна ксеродерма, а також синдром Вернера визначені як спадкові захворювання і об'єднані у групу СХН.

Зважаючи на низький рівень спадкових захворювань, об'єднаних у групу СХН, дослідження віддалених ефектів хромосомної нестабільності потребують подальшого поглиблення аналізу з укрупненням часових або просторових характеристик.

Рис. 4. Поширеність множинних вроджених вад розвитку серед усіх вроджених вад розвитку новонароджених, за даними обласного діагностичного центру, Житомирська область, 1998-2015 рр., %



ЛІТЕРАТУРА

1. Савина Н., Гончарова Р., Кужир Т., Никитченко Н. Геномная нестабильность и нарушение репарации ДНК как факторы наследственной и соматической патологии человека / под общ. ред. Р.И. Гончаровой. Минск : Беларуская навука, 2015. 282 с.

2. Гаврилюк Ю.Й., Созанський О.О., Акопян Г.Р., Лозинська М.Р., Сєднева І.А., Глинка П.А., Яворівська О.М., Грицюк І.І. Генетичний моніторинг в аспекті Чорнобильської катастрофи. *Цитологія і генетика*. 1992. Т. 26, № 4. С. 15-20.

3. Политыко А.Д. [и др.] Метод цитогенетической диагностики анемии Фанкони: Инструкция по применению / ГУ "Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя". *Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний*. 2008. Вып. 9, Т. 2. С. 79-97.

4. Knoch J., Kamenisch Y., Kubisch C., Berneburg M. Rare hereditary diseases with defects in DNA-repair. *Eur. J. Dermatol.* 2012. Vol. 22, № 4. P. 443-455.

5. Белев Н.Ф. Роль генетических факторов в этиопатогенезе рака толстой кишки. *Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ*. Минск, 2004. Ч. 1. С. 64-68.

6. Мельнов С.Б. Молекулярно-генетические и фенотипические эффекты антропогенных мутагенных воздействий у человека: автореф. дис. ... доктора биол. наук. Минск, 2004. 45 с.

7. Рябченко Н.Н. Радиационно индуцированная нестабильность генома человека. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. К., 2014. Вип. 19. С. 48-58.

8. Воробцова И.Е., Воробьева М.В., Коротова Л.И., Шуст В.Ф. Исследование цитогенетической реакции лимфоцитов на облучение in vitro у детей, рожденных пациентами после противоопухолевой

лучевой и химиотерапии.

Цитология. 1995. Т. 37, № 5-6. С. 449-457.

9. Педан Л.Р., Пілінська М.А. Результати дослідження радіаційно індукованого in vitro цитогенетичного ефекту у ліквідаторів Чорнобильської аварії, які перехворіли на гостру променеви хворобу. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць*. Київ-Луганськ-Харків, 2004. Вип. 1 (54). С. 31-38.

10. Kachko G.J., Omelchenko E.M., Pedan L.R., Polka O.O. Characteristics of congenital pathology with inherited and multifactorial nature in children of Kyiv region. *Deutscher Wissenschaftsherold (German Science Herald)*. 2017. № 2. P. 41-43.

REFERENCES

1. Savina N., Goncharova R., Kuzhir T. and Nikitchenko N. ; Goncharova R. (ed.). Genomnaya nestabilnost i narushenie reparatsii DNK kak factory nasledstvennoy i somaticheskoy patologii cheloveka [Genomic Instability and Disorder of DNA Repair as a Factor of Hereditary and Somatic Pathology in Human]. Минск : Belaruskaya navuka ; 2015 : 282 p. (in Russian).

2. Havryliuk Yu.Y., Sozanskiy O.O., Akopian G.R., Lozynska M.R., Siedneva I.A., Hlinka P.A., Yavorivska O.M. and Hrytsiuk I.I. *Cytology and genetics*. 1992 ; 26 (4) : 15-20 (in Ukrainian).

3. Polityko A.D. et al. Metod tsytogeneticheskoy diagnostiki anemii Fankoni : Instruktziya po primeneniyu [Method for Cytogenetic Diagnosis of the Fanconi Anemia: Instruction for Use]. In : *Sovremennye metody diagnostiki, lecheniya i profilaktiki zaboлевaniy [Modern Methods of Diagnosis, Treatment, and Prophylaxis of Diseases]*. Минск ; 2008 ; 9 (2) : 79-97 (in Russian).

4. Knoch J., Kamenisch Y., Kubisch C. and Berneburg M. *Eur. J. Dermatol.* 2012 ; 22 (4) : 443-455.

5. Belev N.F. Rol genetich-

eskikh faktorov v etiopatogeneze raka tolstoy kishki [The Role of Genetic Factors in Large Intestine Cancer Ethiopathogenesis]. In : *Materialy III sezda onkologov i radiologov SNG [Materials of Congress III of the CIS Oncologists and Radiologist]*. Минск ; 2004 ; 1 : 64-68 (in Russian).

6. Melnov S.B. Molekuliarno-geneticheskie i fenotipicheskie efekty antropogennykh mutagennykh vozdeistviy u cheloveka : avtoref. diss. ... doctor biol. nauk [Molecular-and-Genetic and Phenotypical Effects of the Anthropogenic Mutagenic Impacts in a Human : Doctor of Biology Dissertation Author's Abstract]. Минск ; 2004 : 45 p. (in Russian).

7. Riabchenko N.N. Induksionno indutsirovannaya nestabilnost genoma cheloveka [Radiation Induced Instability of Human Genome]. In : *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii [Problems of Radiation Medicine and Radiobiology]*. Kyiv ; 2014 ; 19 : 48-58 (in Russian).

8. Vorobtsova S.E., Vorobiova M.V., Korytova L.I. and Shust V.F. *Cytology*. 19956 ; 37 (5-6) : 449-457 (in Russian).

9. Pedan L.R. and Pilinska M.A. Resultaty doslidzhennia radiatsiino indukovanoho in vitro tsytohennychnoho efektu u likvidatoriv Chornobylskoi avarii, yaki perekhvorily na hostru promenevu khvorobu [Results of the Research of Radiation Induced in vitro Cytogenetic Effect in the Liquidators of the Chornobyl Accident that Got Sick with Acute Radiation Sickness]. In : *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunologii [Problems of Ecological and Medical Genetics and Clinical Immunology]*. Kyiv-Luhansk-Kharkiv ; 2004 ; 1 (54) : 31-38 (in Ukrainian).

10. Kachko G.J., Omelchenko E.M., Pedan L.R. and Polka O.O. *Deutscher Wissenschaft-sherold (German Science Herald)*. 2017 ; 2 : 41-43.

Надійшло до редакції 24.01.2018