

УДК 575.2:576.32 /.36:575.113:575.853:612.014

Л. В. Неумержицька✉, Д. А. Курінний, В. В. Талько, М. Г. Романенко

*Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Іллєнка, 53, м. Київ, 04050, Україна***БІОМАРКЕРИ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНОЇ ГЕНОМНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ СОМАТИЧНИХ КЛІТИН**

В огляді висвітлено сучасні уявлення щодо механізмів формування радіаційно-індукованої нестабільності геному. За результатами пошуку в реферативній медико-біологічній базі даних PubMed/MEDLINE, Google Scholar та ручного пошуку відповідних джерел інформації, проаналізовано та узагальнено дані щодо використання деяких цитогенетичних і молекулярно-генетичних методів як біомаркерів ефектів низькодозового гострого та пролонгованого опромінення. Розглядається ефективність застосування природних радіопротекторів за різних умов опромінення (аварійне, професійне, радіотерапевтичне тощо). Результати пошуку підтверджують доцільність дослідження радіаційно-індукованого ефекту на цитогенетичному, геномному та епігеномному рівнях, що сприятиме вирішенню важливої проблеми радіобіології, радіаційної генетики та радіаційного захисту з удосконалення методів оцінки, прогнозування та профілактики негативних наслідків опромінення для здоров'я людини.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання; нестабільність геному; епігенетичні зміни.*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2025. Вип. 30. С. 105–125. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-105-125*

L. V. Neumerzhyska✉, D. A. Kurinnyi, V. V. Talko, M. H. Romanenko

*State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine***BIOMARKERS OF RADIATION-INDUCED GENOMIC INSTABILITY IN SOMATIC CELLS**

The review highlights current ideas about the mechanisms of radiation-induced genome instability formation. Based on the results of a search in the abstract medical and biological database PubMed/MEDLINE, Google Scholar and a manual search of relevant information sources, data on the use of some cytogenetic and molecular genetic methods as biomarkers of the effects of low-dose acute and prolonged radiation are analyzed and summarized. The effectiveness of the use of natural radioprotectors under various radiation conditions (emergency, professional, radiotherapy, etc.) is considered. The search results confirm the feasibility of studying the radiation-induced effect at the cytogenetic, genomic and epigenomic levels, which will contribute to solving an important problem in radiobiology, radiation genetics and radiation protection to improve methods for assessing, predicting and preventing the negative effects of radiation on human health.

Key words: ionizing radiation, genome stability, epigenetic.*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2025;30:105-125. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-105-125*

✉ Неумержицька Любов Володимирівна, e-mail: lneum@ukr.net

✉ Liubov V. Neumerzhyska, e-mail: lneum@ukr.net

ВСТУП

Критична ситуація, що склалася через повномасштабне вторгнення в Україну російської федерації, небезпека виникнення ядерної катастрофи на атомних електростанціях внаслідок ворожих дій та можливість застосування тактичної ядерної зброї призвели до підвищеної загрози радіаційного забруднення територій України та за її межами і, як наслідок, зростання найпотужнішого мутагенного впливу іонізуючого випромінювання (ІВ) на геном людини.

Багаторічні дослідження та клінічні спостереження, проведені після аварії на Чорнобильській АЕС, визначили ранні та віддалені генотоксичні ефекти, спричинені впливом ІВ у середніх та високих дозах, здатних ініціювати розвиток злоякісних новоутворень та викликати вроджені вади розвитку.

Однак питання, чи можуть такі ж наслідки виникати після впливу низьких доз ІВ досі не вирішено і далі обговорюються в наукових колах радіобіологів, генетиків, онкологів. Адже жителі радіоактивно забруднених територій, а також велика кількість людей, що стикаються з рентгенодіагностичними та, у разі необхідності, радіотерапевтичними процедурами, зазнають впливу низькодозового зовнішнього та внутрішнього опромінення. До групи такого ризику належить і медичний персонал, що безпосередньо (постійно чи тимчасово) працює із джерелами іонізуючого випромінювання [1, 2]. Довготривалий вплив ІВ в низьких дозах викликає нестабільність геному в інтервенційних радіологів і врешті-решт призводить до ризику виникнення низки захворювань, таких як катаракта, розлад нервової системи, хвороби кровообігу, серцево-судинні захворювання та злоякісні новоутворення [3]. На сьогодні визнано, що тривалий вплив ІВ навіть у низьких дозах підвищує ризик розвитку раку [4–6].

Пошкоджуюча дія ІВ відбувається через поглинену енергію іонізації, котра перевищує енергію внутрішніх молекулярних зв'язків у біологічних системах. Біологічні системи організму реагують на дію ІВ неоднаково, оскільки це зумовлено індивідуальною генетичною їх специфічністю – підвищеною вразливістю або резистентністю [7].

Дослідження в галузі молекулярної біології та цитогенетики показують, що зміна на хромосомному рівні й навіть виявлення специфічних мутацій, у багатьох випадках не дають вичерпної відповіді на ушкоджуючу дію ІВ. Причиною цього є досить поширені, але недостатньо, наразі, вивчені явища структурно-функціональної організації хроматину

INTRODUCTION

The critical situation that has developed due to the full-scale invasion of Ukraine by the Russian Federation, the danger of a nuclear disaster at nuclear power plants as a result of hostile actions, and the possibility of using tactical nuclear weapons have led to an increased threat of radiation contamination of the territories of Ukraine and beyond and, as a result, an increase in the most powerful mutagenic effect of ionizing radiation (IR) on the human genome.

Many years of research and clinical observations conducted after the Chernobyl accident have identified early and long-term genotoxic effects caused by exposure to ionizing radiation (IR) in medium and high doses, capable of initiating the development of malignant neoplasms and causing congenital malformations.

However, the question of whether the same consequences can occur after exposure to low doses of IR has not yet been resolved and is still being discussed in the scientific circles of radiobiologists, geneticists, and oncologists. After all, residents of radioactively contaminated areas, as well as a large number of people who are exposed to X-ray diagnostic and, if necessary, radiotherapy procedures, are exposed to low-dose external and internal radiation. This risk group also includes medical personnel who directly (permanently or temporarily) work with sources of ionizing radiation [1, 2]. Long-term ionizing radiation (IR) in low doses causes genome instability in interventional radiologists and ultimately leads to the risk of a number of diseases, such as cataracts, nervous system disorders, circulatory diseases, cardiovascular diseases, and malignant neoplasms [3]. Today, it is recognized that long-term exposure to IR, even in low doses, increases the risk of cancer [4–6].

The damaging effect of IR occurs due to the absorbed ionization energy, which exceeds the energy of internal molecular bonds in biological systems. Biological systems of the body react to the action of IR differently, since this is due to their individual genetic specificity - increased vulnerability or resistance [7].

Studies in the field of molecular biology and cytogenetics show that changes at the chromosomal level and even the detection of specific mutations, in many cases do not provide an exhaustive answer to the damaging effect of IR. The reason for this is the rather widespread, but currently insufficiently studied phenomena of structural and functional organization of chromatin in a certain chromosomal locus [8], single-

в певному хромосомному локусі [8], одно- та дволанцюгових розривів ДНК та підвищеного рівня клітин у стані апоптозу. На епігенетичному рівні показником геномного ураження є метилювання ДНК, котре, змінюючи генну активність, призводить до хромосомної нестабільності [9]. Отже, попри адекватність даних, отриманих методом хромосомного аналізу або молекулярно-генетичного та епігенетичного в умовах поодинокого їхнього використання, виникає загроза помилкового трактування, оскільки частота хромосомних аберацій не завжди відповідає наявному рівню пошкоджень ДНК, а також, не дає оцінку функціональності внутрішньоклітинних систем, зокрема, пов'язаних із регуляцією клітинного циклу у контрольних точках за нормальних умов і у разі виникнення пошкоджень ДНК [10]. Саме тому, на сьогодні найбільш досліджуваною проблемою залишається пошук біологічних маркерів, які б засвідчували вірогідність радіочутливості або резистентності біологічного об'єкта до дії ІВ, а вивчення молекулярно-генетичних основ індивідуальної радіочутливості, що має фундаментальне і прикладне значення, уможливить створення оцінювальної платформи для предикативного генетичного тестування і формування груп ризику з підвищеною радіочутливістю, їхнього подальшого моніторингу і, зрештою, попередження ймовірності розвитку патологічних станів у віддалені строки.

Радіаційно-індукована геномна нестабільність за цитогенетичними біомаркерами

Тест на хромосомні аберації (ХА). Одним із критеріїв віддалених стохастичних ефектів опромінення людини є ступінь радіаційно-індукованого пошкодження геному на всіх рівнях його організації. З найбільш об'єктивних і досить розроблених методів біологічної індикації мутагенного впливу іонізуючого випромінювання на організм людини є цитогенетичний аналіз, що виявляє стабільні й нестабільні хромосомні аберації (ХА) в лімфоцитах периферичної крові (ЛПК) людини [11–13].

Біологічний ефект впливу ІВ низьких доз на здоров'я людини обговорюється упродовж багатьох років проте, у світовій літературі даних щодо залежності рівня ХА від хронічного опромінення в діапазоні низьких доз зазвичай недостатньо. Причиною того є складність у врахуванні багатьох факторів, зокрема, реакції організму на хронічний вплив ІВ, неоднорідність досліджуваних груп, що визначається гендерними й віковими ознаками, неоднаковістю отриманої дози, тривалістю опромінення (гостре або

and double-stranded DNA breaks and an increased level of cells in a state of apoptosis. At the epigenetic level, an indicator of genomic damage is DNA methylation, which, by changing gene activity, leads to chromosomal instability [9]. Therefore, despite the adequacy of the data obtained by the method of chromosomal analysis or molecular genetic and epigenetic in the conditions of their single use, there is a threat of erroneous interpretation, since the frequency of chromosomal aberrations does not always correspond to the existing level of DNA damage, and also does not provide an assessment of the functionality of intracellular systems, in particular, those associated with the regulation of the cell cycle at checkpoints under normal conditions and in the event of DNA damage [10]. That is why, today the most studied problem remains the search for biological markers that would indicate the probability of radiosensitivity or resistance of a biological object to the action of IR, and the study of the molecular genetic basis of individual radiosensitivity, which has fundamental and applied significance, will make it possible to create an evaluation platform for predictive genetic testing and the formation of risk groups with increased radiosensitivity, their further monitoring and, ultimately, the prevention of the likelihood of the development of pathological conditions in the long term.

Radiation-induced genome instability by cytogenetic biomarkers

Chromosomal aberration (CAs) test. One of the criteria for remote stochastic effects of human radiation exposure is the degree of radiation-induced damage to the genome at all levels of its organization. One of the most objective and well-developed methods for biological indication of the mutagenic effect of ionizing radiation on the human body is cytogenetic analysis, which detects stable and unstable chromosomal aberrations (CAs) in human peripheral blood lymphocytes (PBL) [11–13].

The biological effect of low-dose IR exposure on human health has been discussed for many years, however, in the world literature, data on the dependence of the level of (CAs) on chronic radiation in the low-dose range are usually incomplete. The reason for this is the difficulty in taking into account many factors, in particular, the body's reaction to chronic exposure to IR, the heterogeneity of the studied groups, which is determined by gender and age characteristics, the dif-

хронічне), спектром наявних радіонуклідів, екологічним станом у місцях проживання та соціально-економічним статусом обстежуваних осіб.

Численними дослідженнями показано, що частота ХА є об'єктивним показником індивідуальної або середньопопуляційної дози за двох умов. Перша — радіаційні ефекти мають оцінюватися після одноразового опромінення; друга — цитогенетичне дослідження має бути проведене у перші дні після опромінення. Якщо не дотримуватися цих двох умов, то правильніше говорити про біологічну або цитогенетичну індикацію, а не про дозиметрію опромінення. Тому аналіз літератури, присвяченої цитогенетичним дослідженням в умовах пролонгованого опромінення населення, що проживає в забруднених радіонуклідами територіях та персоналу, який працює на ядерних реакторах, ґрунтується саме на біоіндикації променевих уражень [14, 15]. Класичні праці Тимофєєва-Ресовського — одного з відомих генетиків минулого століття, засновника радіобіології та радіаційної генетики, сприяли розумінню того, що поняття, які використовуються для «високих доз», не можуть екстраполюватися для аналізу біологічних ефектів «низьких» доз, де активність процесу апоптозу і репарації в індукції ХА має суттєве значення [16]. До того ж добре відомо, що підвищена частота ХА в ЛПК людини може розглядатися як потенційний біологічний індикатор онкогенної трансформації [17–21].

Загальновизнано, що аберації хромосом є результатом неточної репарації двониткових розривів ДНК, внаслідок впливу мутагенних чинників, зокрема, іонізуючої радіації [22–25]. Тип ХА зумовлюється фазою клітинного циклу, на якому знаходилася клітина в момент опромінення. Тобто на стадії G0 — G1 клітинного циклу спостерігаються аберації хромосомного типу, поміж яких є дицентричні (ДЦ) та кільцеві хромосоми (КХ). Окрім того, залежно від фази клітинного циклу пошкодження усуваються різними репараційними системами. Наприклад, на фазах G0 та ранній стадії S цілісність ДНК відновлюється завдяки процесу негомологічного з'єднання кінців (NHEJ). Ця система репарації є неточною, і за наявності великої кількості розривів утворюються ДЦ та КХ, а також аномальні моноцентрики [26, 27].

Цитогенетичний аналіз та облік частоти ХА, особливо ДЦ, частіше використовуються як ознаки радіаційного опромінення. Він передбачає підрахунок частоти ДЦ і КХ у мітотичних лімфоцитах із по-

ference in the dose received, the duration of exposure (acute or chronic), the spectrum of available radionuclides, the socio-economic status and the environmental condition in the places of residence of the examined individuals.

Many studies have shown that the incidence of CAs is an objective indicator of individual or population average dose under two conditions. The first is that radiation effects should be assessed after a single exposure; the second is that cytogenetic testing should be performed in the first days after exposure. If these two conditions are not met, it is more correct to speak of biological or cytogenetic indication rather than radiation dosimetry. Therefore, the analysis of the literature on cytogenetic studies under conditions of prolonged exposure of the population living in radionuclide-contaminated areas and staff working at nuclear reactors is based on biological indication of radiation damage [14, 15]. The classic works of Timofeev-Resovsky, one of the famous geneticists of the last century, the founder of radiobiology and radiation genetics, contributed to the understanding that the concepts used for 'high doses' cannot be extrapolated to analyse the biological effects of 'low' doses where the activity of apoptosis and repair in the induction of CAs is essential [16]. In addition, it is well known that the increased frequency of CA in human peripheral blood lymphocytes (PBL) can be considered as a potential biological indicator of oncogenic transformation [17–21].

It is generally accepted that chromosome aberrations are the result of inaccurate repair of DNA double-strand breaks due to the impact of mutagenic factors, in particular, ionising radiation [22–25]. The type of CAs is determined by the phase of the cell cycle in which the cell was at the time of irradiation. That is, at the G0–G1 stage of the cell cycle, chromosomal aberrations are observed, including dicentric (DCs) and ring chromosomes (RCs). In addition, depending on the phase of the cell cycle, the damage is repaired by different repair systems. For example, in the G0 and early S phases, DNA integrity is restored through the process of nonhomologous end joining (NHEJ). This repair system is imprecise and, due to the presence of a large number of breaks, its operation leads to the formation of dicentrics and ring chromosomes, as well as abnormal monocentrics [26, 27].

Cytogenetic analysis and counting of the frequency of CAs, especially dicentric chromosomes, is more often used to indicate radiation exposure. It involves

дальшим перетворенням його на оцінку дози радіаційного опромінення. Збільшення частоти як ДЦ, так і КХ, є специфічним показником ефекту ІВ, який демонструє лінійно-квадратичну залежність доза-ефект. Проте цей метод використовується здебільшого для вимірювання одноразового опромінення в умовах радіаційних аварій і набагато рідше за пролонгованого або професійного опромінення в малих дозах [28–31]. Нестабільні хромосомні аберації, такі як ДЦ, під час мітотичного поділу спричиняють загибель клітини, обмежуючи використання цього біологічного маркера через кілька місяців після опромінення. Фонова частота ДЦ становить 1 на 1000 клітин, незалежно від віку, а чутливість тесту становить 0,1 Гр, що робить його «золотим стандартом» для біологічної дозиметрії [32].

В цитогенетичних дослідженнях, проведених у 325 учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, які перебували на медичному обстеженні та лікуванні через 1–2 роки після опромінення [33], встановлено, що у пацієнтів із відомою дозою опромінення не завжди спостерігається позитивна кореляція між цитогенетичними показниками та даними фізичної дозиметрії. Цитогенетичне дослідження, як правило, виявляло меншу дозу опромінення. Автори пов'язують це з елімінацією хромосомних мутацій у часі [33].

Під час обстеження 50 школярів, постійних жителів радіоактивно забруднених територій Житомирської та Київської областей з підвищеною щільністю забруднення радіонуклідами ^{137}Cs та ^{134}Cs , було виявлено середню частоту пошкоджених метафаз у ЛПК, яка складала 2,68 на 100 клітин. ДЦ та КХ виявлялися із частотою 0,22 на 100 клітин. У групі дітей Козелецького району Чернігівської області України, де зареєстрований підвищений рівень радіоактивного йоду ^{131}I , виявлено переважну кількість поодиноких ацентричних хромосомних фрагментів. ДЦ та КХ не зареєстровано. Обстеження дітей Житомирської області, які зазнали пролонгованого впливу радіонуклідів ^{137}Cs та ^{131}I , сумарна частота ДЦ та КХ (0,38 на 100 клітин) майже в 20 разів перевищувала контрольний рівень (0,02 на 100 клітин) [34].

Невдовзі після аварії на Чорнобильській АЕС було здійснено медичне обстеження та спостереження, яке включало аналіз пошкоджень геному у дітей, які зазнали внутрішнього та зовнішнього опромінення. Когорта дитячого населення складалася з осіб, опромінених пренатально, постнатально (евакуйованих та постійних жителів радіоактивно

counting the frequency of DCs and RCs in mitotic lymphocytes and then converting it into an estimate of the radiation dose. An increase in the frequency of both DCs and RCs is a specific indicator of the IR effect, which demonstrates a linear-quadratic dose-effect relationship. However, this method is used mainly to measure single exposure in radiation accidents and much less frequently for prolonged exposure or occupational exposure at low doses. [28–31]. Unstable chromosomal aberrations, such as DCs during mitotic division, cause the cell to die, limiting the use of this biological marker after several months. The background frequency of dicentrics is 1 per 1000 cells, independent of age, and the test has a sensitivity of 0.1 Gy, making it the «gold standard» for biological dosimetry [32].

Cytogenetic studies were conducted on 325 participants in the liquidation of the consequences of the Chernobyl Nuclear Power Plant accident who underwent medical examination and treatment 1–2 years after exposure. It has been established that in patients with a known radiation dose, a positive correlation between cytogenetic indicators and physical dosimetry data is not always observed. The cytogenetic study usually revealed a lower radiation dose. The authors attribute this to the elimination of chromosomal mutations over time [33].

During the examination of 50 schoolchildren, permanent residents of radioactively contaminated territories of Zhytomyr and Kyiv regions with an increased density of contamination by radionuclides ^{137}Cs and ^{134}Cs , the average frequency of damaged metaphases in the PBL was found, which was 2.68 per 100 cells. DC and RC were detected with a frequency of 0.22 per 100 cells. In a group of children from the Kozelezsk district of Chernihiv region of Ukraine, where an increased level of radioactive iodine ^{131}I was registered, a predominant number of single acentric chromosomal fragments were found. DCs and RCs were not registered. Examination of children from Zhytomyr region who were exposed to prolonged exposure to radionuclides ^{137}Cs and ^{131}I showed that the total frequency of DCs and RCs (0.38 per 100 cells) exceeded the control level by almost 20 times (0.02 per 100 cells) [34].

Shortly after the Chernobyl accident, a medical examination and observation was carried out, which included an analysis of genome damage in children who had been exposed to internal and external radiation. The cohort of the child population consisted of individuals exposed prenatally,

забруднених територій), народжених від опромієних батьків — учасників ліквідації наслідків аварії та батьків, опромієних екологічно. У всіх групах дітей впродовж останніх 30 років, які зазнали опромінення в дозах, що значно перевищували рекомендовані для загальної популяції 1 мЗв на рік, було виявлено пошкодження геному за частотою ДЦ та КХ, ацентричних фрагментів, транслокацій і мікроядер. Нестабільність геному була виявлена в дітей евакуйованих та в тих, що постійно опромінюються [35, 36].

Загальновідомо, що шкідливий вплив ІВ в низьких дозах є неминучим під час різних діагностичних і терапевтичних рентгенівських досліджень. Дійсність такого факту підтверджується численними науковими працями, де показано підвищення частоти ХА в ЛПК медичного персоналу, який зазнає тривалого впливу низькодозового ІВ [37–40]. Однак результати досліджень не завжди узгоджуються між собою. Якщо у деяких роботах виявлена вища частота ХА у групі радіологів, порівняно з контролем, то в інших не показано таких відмінностей. Треба зазначити, що ці дослідження неоднорідні в кількох аспектах. Зокрема, типи ідентифікованих ХА не завжди чітко визначені, а відмінна їхня частота в різних дослідженнях, вочевидь, відбувалася через використання тільки одного показника або аналізувалася недостатня кількість метафаз, максимум 200, чого недостатньо [41, 42]. Meng Q. Q. та ін. [43] виявили відмінність в ХА між різними видами роботи, тобто в групі інтервенційної радіології частота значно вища, ніж у групі діагностичної радіології. Частота дицентриків і ацентричних хромосом у ЛПК лікарів ядерної медицини (доза опромінення від 0,25 до 48 мЗв за попередній рік та від 1,5 до 147 мЗв впродовж життя) виявилася більшою у порівнянні з контролем: ацентриків на 100 клітин було $3,23 \pm 2,6$, проти $1,28 \pm 0,5$; відсотки дицентриків — 0,21 проти 0,04, відповідно [44]. Слід враховувати вплив різних чинників на геномну нестабільність: вік, стать, шкідливі звички — паління, вживання алкоголю [45].

Підсумовуючи вищенаведені факти щодо хромосомних аберацій, треба зауважити, що дицентрик, котрий є біологічним маркером для дослідження недавнього високкодозового радіаційного впливу, належить до нестабільних ХА, оскільки період напіврозпаду лімфоцитів крові становить кілька місяців / років залежно від субпопуляції [46]. Природна їхня поширеність дуже низька (зазвичай 0,5–1/1000 клітин).

postnatally (evacuees and permanent residents of radioactively contaminated areas), born to irradiated parents, participants in the liquidation of the consequences of the accident, and parents exposed environmentally. In all groups of children over the past 30 years who had been exposed to doses significantly exceeding the recommended for the general population of 1 mSv per year, genome damage was detected in terms of the frequency of DC and RC, acentric fragments, translocations, and micronuclei. Genome instability was detected in children who had been evacuated and in those who were constantly exposed [35, 36].

It is well known that the harmful effects of low-dose IR are inevitable during various diagnostic and therapeutic X-ray examinations. The validity of this fact is confirmed by numerous scientific papers showing an increase in the frequency of CA in the peripheral blood lymphocytes of medical personnel exposed to low dose radiation [37–40]. However, the results of studies are not always consistent with each other. While some studies found a higher incidence of CA in the group of radiologists compared to controls, others showed no such differences. It should be noted that these studies are heterogeneous in several aspects. In particular, the types of identified CAs are not always clearly defined, and their different frequency in different studies is likely to be due to the use of only one indicator or an insufficient number of metaphases, up to 200, which is not enough [41, 42]. Meng Q. Q. et al. [43] found a difference in CA between different types of work, which means that the frequency in the interventional radiology group is significantly higher than in the diagnostic radiology group. The frequency of dicentric and acentric chromosomes in the PBL of nuclear medicine physicians (irradiation dose from 0.25 to 48 mSv in the previous year and from 1.5 to 147 mSv during life) was higher compared to controls: acentrics per 100 cells were 3.23 ± 2.6 , versus 1.28 ± 0.5 ; % dicentrics — 0.21 versus 0.04, respectively [44]. The influence of various factors on genomic instability should be taken into account: age, gender, bad habits, — smoking, alcohol consumption [45].

Summarizing the above facts about chromosomal aberrations, it should be noted that dicentric, which is a biological marker for the study of recent high-dose radiation exposure, belongs to unstable CHAs, since the half-life of blood lymphocytes is several months/years depending on the subpopulation [46].

Аналіз хромосомних аберацій методом FISH. На відміну від дицентриків, транслокації є стабільними ХА і тому розглядаються як ретроспективні біологічні маркери впливу ІВ [47]. Якщо ДЦ, КХ та ацентричні фрагменти не завжди передаються в низці клітинних поділів і з часом елімуються, то транслокації не призводять до втрати генетичного матеріалу, а безперешкодно передаються дочірнім клітинам у мітозі та класифікуються як стабільні аберації. Проте, транслокації гіперчутливі до інших факторів: віку, звички паління, особливостей дієти та дії інших кластогенних агентів [48]. Все ж, найбільш перспективним методом оцінки стабільних ХА, що зберігаються впродовж тривалого часу (десять років), є молекулярно-цитогенетичний метод FISH (fluorescence in situ hybridization). Він застосовується для детекції та визначення положення специфічної послідовності ДНК на метафазних хромосомах або в інтерфазних ядрах *in situ* [49]. Завдяки цьому методу можна оцінити поглинену дозу більш ніж через 20 років після опромінення. Знову ж, попри його надійність в дозиметрії, він є менш чутливим, ніж інші, оскільки має безліч міжіндивідуальних варіацій, причому вік є найважливішим параметром, тобто суб'єкти одного віку можуть демонструвати великі варіації в частоті транслокацій [50]. Отже, недостатня чутливість до ІВ в низьких дозах пов'язана саме з рівнем спонтанних транслокацій в індивідуальній варіабельності. Крім того, транслокації можуть знаходитись всередині клітини разом з нестабільними ХА, наявність яких зменшує частоту транслокацій з часом. Тому оцінювати треба лише клітини без будь-яких нестабільних пошкоджень хромосом [51–53].

Мікроядерний аналіз. Визнаним біоіндикатором ІВ є також надійний і чутливий метод — мікроядерний (МЯ). Його використовують як скринінг-систему для оцінки генотоксичності, як хімічних сполук, так і ІВ [54–56]. Суть методу полягає у фрагментації ядра, яке не містить повного геному, необхідного для виживання клітини. МЯ походять із фрагментів хромосом або цілих хромосом, які під час поділу ядра відстають від анафази та не поділяються належним чином на ядра дочірніх клітин. Вони часто ототожнюються з показником індукції дицентричних хромосом, що відображає хромосомну нестабільність, і можуть розглядатися як індикатор хромосомного пошкодження, спричиненого ІВ [56].

Djokovic J. та ін. [57] проводили скринінг постійного впливу низьких доз ІВ на медичних працівників ядерної медицини та інтервенційної радіології за до-

Analysis of chromosomal aberrations by FISH. In contrast to dicentrics, translocations are stable CAs and are therefore considered as retrospective biological markers of the impact of IR [47]. While DCs, RCs and acentric fragments are not always transmitted in a number of cell divisions and are eliminated over time, translocations do not lead to the loss of genetic material but are freely transmitted to daughter cells in mitosis and are classified as stable aberrations. However, translocations are hypersensitive to other factors (e.g., age, smoking habits, exposure, diet, and other clastogenic agents) that affect their accumulation and strength [48]. Nevertheless, the most promising method for assessing stable CAs that persist for a long time (decades) is the molecular cytogenetic method FISH (fluorescence in situ hybridisation). It is used to detect and determine the position of a specific DNA sequence on metaphase chromosomes or in interphase nuclei *in situ* [49]. This method can estimate the absorbed dose more than 20 years after exposure. Again, despite its reliability in dosimetry, it is less sensitive than the others. This is because it has many inter-individual variations, with age being the most important parameter, i.e. subjects of the same age can show large variations in translocation rates [50]. Thus, the lack of sensitivity to low-dose IR is related to the level of spontaneous translocations in individual variability. In addition, translocations may be present in the middle of the cell along with the presence of unstable CAs, which reduce the frequency of translocations over time. Therefore, only cells without any unstable chromosome damage should be evaluated [51–53].

Micronuclear analysis. A reliable and sensitive method, the micronuclear assay (MN), is also a well-established bioindicator of IR. It is used as a screening system to assess the genotoxicity of both chemical compounds and radiation [54–56]. The method is based on the fragmentation of the nucleus, which does not contain the complete genome necessary for cell survival. Micronuclei from chromosome fragments or whole chromosomes that lag behind anaphase during nucleation and do not divide properly into daughter cell nuclei. They are often identified with the index of dicentric chromosome induction, which reflects chromosomal instability and can be considered as an indicator of chromosomal damage caused by IR [56].

Djokovic J. et al. [57] screened for continuous exposure to low doses of IR on medical workers in

помогою кількох біологічних маркерів. Тестування МЯ здійснювали за методом М. Fenech [58]. Згідно з методикою, після 72-годинного культивування ЛПК, отримували двоядерний лімфоцит з певною кількістю мікроядер у цитоплазмі. Результат тесту визнавався позитивним, якщо включав 25 або більше мікроядер, відповідно до контрольних значень. Дослідження показало, що тест на ХА може бути більш придатним, ніж МЯ, для визначення впливу низьких доз ІВ на здоров'я працівників. Разом із тим, є дані, що кількість мікроядер є вищою у людей, які зазнали гострого опромінення, з виявленням значущої кореляції з отриманою дозою [57]. Рівень спонтанної частоти МЯ від 0,002 до 0,036 на клітину, визначає чутливість тесту в 0,25 Гр [58]. Попри те, що цей тест використовується доволі широко, єдиної думки щодо пріоритетності його використання для оцінки радіаційного опромінення немає [59, 60].

Варто відзначити, що частота МЯ добре корелює з довжиною теломер, роль яких полягає в захисті хромосом і участі в цілісності генетичної спадковості. Цей феномен був відображений у наукових дослідженнях [61–64], які показали, що вплив ІВ спричиняє скорочення довжини теломер в учасників ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС і надалі ініціює канцерогенез. Отже, вимірювання довжини теломер у людей, які зазнали впливу ІВ, має потенціал як біомаркер ризику розвитку раку та інших вікових захворювань.

Епігенетичні маркери радіаційної нестабільності геному.

Метод кометного аналізу.

Метилування ДНК. На сьогодні досягнуто значних успіхів у вивченні епігенетичних механізмів радіаційної нестабільності геному. Одним із біомаркерів ІВ є метилування ДНК. Цей аналіз допомагає виявляти епігенетичні зміни, що впливають на експресію генів і стабільність геному. За гіперметилування відбувається пригнічення експресії генів, особливо тих, що відповідають за репарацію ДНК і контроль клітинного циклу, спричиняючи, таким чином, мутації та хромосомні аберації. Крім того, надмірне метилування є одним із основних механізмів епігенетичних змін, які можуть передаватися з покоління в покоління, що відбивається на здоров'ї нащадків. Гіпометилування призводить до активації онкогенів, сприяючи розвитку злоякісної трансформації ракових захворювань. Недостатнє метилу-

nuclear medicine and interventional radiology using several biological markers. Testing of MN was performed according to the method of M. Fenech [58]. According to the method, after 72 hours of cultivation of peripheral blood lymphocytes, a binuclear lymphocyte with a certain number of micronuclei in the cytoplasm was obtained. The test result was considered positive if it included 25 or more micronuclei, in accordance with the control values. The study showed that the CA test may be more suitable than the MN to determine the impact of low doses of IR on workers' health. At the same time, there is information that the number of micronuclei is higher in people exposed to acute radiation, with a significant correlation with the dose received [57]. The level of spontaneous nuclei frequency from 0.002 to 0.036 per cell determines the sensitivity of the test at 0.25 Gy [58]. Despite the fact that this test is widely used, there is no consensus on the priority of its use for assessing radiation exposure [59, 60].

It is important to note that the frequency of MNs correlates well with telomere length, which plays a role in protecting chromosomes and contributing to the integrity of genetic heredity. This phenomenon was reflected in scientific studies [61–64], which showed that exposure to IR causes a reduction in telomere length in participants in the liquidation of the Chornobyl accident and subsequently initiates carcinogenesis. Thus, measuring telomere length in people exposed to IR has the potential to be a biomarker of cancer risk and other age-related diseases.

Epigenetic markers of genome radiation instability.

Method of comet assay.

DNA methylation. Nowadays, significant progress has been made in studying the epigenetic mechanisms of radiation-induced genomic instability. DNA methylation is one of the biomarkers of IR. This analysis helps to identify epigenetic changes that affect gene expression and genome stability. Hypermethylation inhibits the expression of genes, especially those responsible for DNA repair and cell cycle control, thus causing mutations and chromosomal aberrations. In addition, excessive methylation is one of the main mechanisms of epigenetic changes that can be transmitted from generation to generation, which affects the health of offspring. Hypomethylation leads to the activation of oncogenes, contributing to the development of cancer. Insufficient methylation causes mutations and chromosomal aberrations, as well as affects the regulation of the cell cycle and

вання спричиняє появу мутацій і хромосомних аберацій, а також впливає на регуляцію клітинного циклу та апоптозу, що може провокувати неконтрольований поділ клітин. До того ж, епігенетичні механізми забезпечують функції центромер і апоптоз, які необхідні для стабільності геному.

Саме кометний аналіз — метод на основі електрофорезу в гелі, може виявляти зміни в епігенетичних маркерах. Він універсальний, порівняно простий у виконанні та має високу чутливість. Широко використовується в дослідженнях впливу ІВ у низьких та високих дозах, як в умовах *in vivo*, так і *in vitro* [65–67]. Модифікації цього методу дають змогу виявляти дволанцюгові розриви ДНК, пошкодження основ, ступінь метилювання та апоптотичну активність ядра [68]. Крім того, він має високий ступінь кореляції результатів візуального і програмно-апаратного методів аналізу ДНК-комет [69].

Raj J.S. та ін. [70] використовували аналіз нейтральної комети для оцінки пошкодження ДНК внаслідок опромінення лімфоцитів умовно здорових волонтерів *in vitro* в дозах від 0 до 35 Гр. Критерієм пошкодження ДНК були: % ДНК хвоста, TL — довжина хвоста і TM — момент хвоста. Ґрунтуючись на даних розподілу окремих клітин, було виявлено, що % хвостової ДНК може бути оптимальним вибором для оцінки пошкодження ДНК при опроміненні у високих дозах. Автори дійшли висновку, що аналіз нейтральної комети може бути потенційним інструментом для оцінки пошкодження ДНК від високих доз іонізуючого випромінювання — понад 5 Гр. Хоча деякі автори вважають, що кометний аналіз може бути більш корисним для вимірювання пошкодження відразу після опромінення, ніж для оцінки хронічного професійного опромінення [43].

Khisroon M. та ін. [71] обстежували медичний персонал, робота, якого пов'язана з джерелами ІВ. Зразки крові для аналізу були зібрані в 74 експонованих і 70 контрольних осіб із середнім віком $35,2 \pm 8,5$ і $36,2 \pm 13,2$ років, відповідно. В досліджуваній групі 11 осіб були курцями, у контрольній — усі некурці. Неушкоджені клітини мали інтактне ядро без хвоста, а пошкоджені — вигляд комети. Аналіз показав, що значно більше пошкоджень ДНК спостерігається у персоналу радіологічних відділень, ніж у контролі: $129,8 \pm 17,2$ проти $53,0 \pm 25,0$; $p < 0,001$.

Аналіз лужної комети досить модифікований метод: він дуже швидкий, гнучкий і чутливий метод, який можна адаптувати для різних умов впливу та застосовувати майже до всіх типів тканин і клітин. Лужна версія виявляє прямі наслідки пошкодження ДНК

apoptosis, which can trigger uncontrolled cell division. In addition, epigenetic mechanisms ensure centromere function and apoptosis, which are essential for genome stability.

It is comet analysis, a method based on gel electrophoresis, that can detect changes in epigenetic markers. It is versatile, relatively easy to perform, and highly sensitive. It is widely used in studies of the effects of low- and high-dose ionising radiation, both *in vivo* and *in vitro* [65–67]. Modifications of this method allow detection of DNA double-strand breaks, base damage, methylation level, and apoptotic activity of the nucleus [68]. In addition, it has a high degree of correlation between the results of visual and software and hardware methods of DNA comet analysis [69].

Raj J.S. et al. [70] used the neutral comet assay to assess DNA damage caused by *in vitro* irradiation of lymphocytes of conditionally healthy volunteers from 0 to 35 Gy: % tail DNA, TL - tail length and TM — tail moment. Based on the distribution data of individual cells, it was found that % tail DNA could be the best choice for assessing DNA damage for high doses of ionising radiation. The authors concluded that the neutral comet assay could be a potential tool for assessing DNA damage from high doses of ionising radiation above 5 Gy. Although some authors believe that the comet assay may be more useful for measuring damage immediately after exposure than for assessing chronic professional exposure [43].

Khisroon M. et al. [71] examined medical personnel whose work is related to IR. Blood samples for analysis were collected from 74 exposed and 70 control subjects with an average age of 35.2 ± 8.5 and 36.2 ± 13.2 years, respectively. Among the exposed group, 11 were smokers, while the control group was made up of non-smokers. The intact cells had an intact nucleus without a tail, while the damaged cells had a comet-like form. The analysis showed that significantly more DNA damage was observed in radiological personnel than in controls: 129.8 ± 17.2 vs 53.0 ± 25.0 , $p < 0.001$.

The alkaline comet assay is a highly modified method: it is a very fast, flexible and sensitive method that can be adapted to different exposure conditions and applied to almost all types of tissues and cells. The alkaline version detects the direct effects of DNA damage by chemicals or radical-forming ionising radiation, alkylating agents, but has not been widely used to detect low doses of

хімічними речовинами або іонізуючим випромінюванням, що утворює радикали, алкілювальними агентами, однак не набула широкого застосування для виявлення низьких доз професійного опромінення [45]. Surniyantoro та ін. [72] завдяки аналізу лужної комети дослідили шкідливий вплив іонізуючої радіації на ДНК у медичного персоналу, робота якого була пов'язана з джерелами ІВ. Дослідження показало, що середні значення за довжиною хвоста в експонованій групі не перевищували показників контрольної, тоді як відсоток довгохвостих ядер був значно вищим в експонованій групі порівняно з контрольною. Також оцінювався взаємозв'язок між змінами метилювання ДНК, спричинених радіацією, з утворенням ХА. Було встановлено, що професійне опромінення низькими дозами радіації впливає на рівень метилювання ДНК, а зміни метилювання ДНК корелюють із ХА.

Наразі вплив низьких доз професійного радіаційного опромінення, на рівень метилювання ДНК все ще залишається спірним. В популяційних дослідженнях, виявляючи асоціативний зв'язок між професійним радіаційним опроміненням та змінами метилювання ДНК, з визначенням залежності дози радіації та рівня метилювання ДНК у експонованих радіацією лікарів, було встановлено, що професійне радіаційне опромінення має певний вплив на експресію споріднених ферментів у процесі метилювання ДНК, як і окислювальне пошкодження, спричинене ІВ [73]. Тобто, не було переконливих доказів того, що дозове навантаження професійного опромінення пов'язане саме зі зміною рівня метилювання ДНК, оскільки не з'ясовано, які відмінності спостерігаються між ефектами, спричиненими радіацією та окислювальним пошкодженням. До того ж встановлено, що ефекти ІВ на геном людини залежать від віку і статі. Дослідження з використанням кометного аналізу виявили суттєву відмінність за рівнем пошкодження ДНК в лейкоцитах чоловіків і жінок різних вікових груп, де ступінь розривів ДНК позитивно корелює з віком і статтю, причому в чоловіків він вищий, ніж у жінок [74]. Окрім того, вік і стать впливатимуть на рівень розриву ланцюга ДНК через чинники способу життя і сезонних коливань, що необхідно враховувати під час проведення когортного дослідження [75–77].

Оскільки кометний аналіз вимірює ступінь пошкодження ДНК у клітині, варто зазначити, що ці пошкодження можуть пізніше бути репаровані та не сприятимуть подальшим біологічним ефектам. Метод у своїй немодифікованій версії також не здатний розрізняти типи пошкоджень — менш небезпечні — одноланцюгові розриви (спричинені частіше низь-

occupational exposure [45]. Surniyantoro et al. [72] used alkaline comet assay to investigate the harmful effects of IR on DNA in medical workers whose work was related to IR. The study showed that the average values of tail length were not higher in the exposed group compared to the control group, while the percentage of long-tailed nuclei was significantly higher in the exposed group compared to the control group. The relationship between radiation-induced DNA methylation changes and chromosomal aberrations was also assessed, where it was found that low-dose professional exposure to radiation affects DNA methylation levels, and DNA methylation changes correlate with chromosomal aberrations.

Currently, the impact of low doses of professional radiation exposure on DNA methylation levels is still controversial. In population-based studies identifying an association between occupational radiation exposure and changes in DNA methylation, and determining the relationship between radiation dose and DNA methylation in radiation-exposed physicians, it was found that occupational radiation exposure has a certain effect on the expression of related enzymes in the process of DNA methylation, while oxidative damage caused by ionising radiation also has a certain effect on DNA methylation [73]. In other words, there was no convincing evidence that occupational radiation dose is associated with changes in DNA methylation, as it is not clear what differences are observed between the effects caused by radiation and oxidative damage. In addition, it has been established that the impact of radiation on the human genome depends on age and gender. Studies using comet analysis have revealed a significant difference in the level of DNA damage in leukocytes of men and women of different age groups, where the level of DNA breaks is positively related to age and gender, with men having a higher level than women [74]. In addition, age and gender will affect the level of DNA breaks due to lifestyle factors and seasonal fluctuations, which should be taken into account when conducting a cohort study [75–77].

Since the comet assay measures the level of DNA damage in a cell, it is worth noting that this damage can be repaired later and will not contribute to further biological effects. The method in its unmodified version is also unable to differentiate between the types of damage — less dan-

кодозовим опроміненням) і більш небезпечні — комплексні та кластерні пошкодження або дволанцюгові розриви (спричинені переважно високодозовим опроміненням). Отже, кометний аналіз може бути більш корисним для вимірювання пошкодження відразу після опромінення, ніж для оцінки хронічного професійного опромінення.

Ступінь апоптозу в геномній нестабільності. Як було зазначено вище, недостатнє метилювання впливає на регуляцію клітинного циклу та апоптозу, сприяючи до неконтрольованого поділу клітини, і надалі, до онкотрансформації. Апоптоз — важливий механізм підтримки сталості геному, за допомогою якого відбувається елімінація клітин із високим рівнем геномних пошкоджень. Показником апоптичної активності в культурі лімфоцитів за кометним аналізом є частота атипичних комет, що характеризується подовженою хвостовою частиною з фрагментацією.

Речовини, що беруть участь у регуляції апоптозу, як правило, це білки, синтез яких контролюється відповідними генами. Саме активація гена *p53* в умовах стресового сигналу запускає апоптоз: зупиняє клітинний цикл, щоб дати можливість відновити пошкоджену ДНК, або сприяє апоптозу, щоб запобігти проліферації клітин із пошкодженою ДНК [78]. Загибель клітин, індуковану радіацією, зазвичай класифікують як інтерфазну або проліферативну смерть. Це означає, що інтерфазні клітини після радіаційного ураження гинуть протягом кількох годин. Проліферативна загибель відбувається через накопичення ХА внаслідок помилкового відновлення дволанцюгового розриву ДНК. Після одного або декількох циклів поділу клітини втрачають здатність до розмноження і починають гинути [79, 80]. Відрізняють декілька форм регульованої загибелі клітини, які залежать від безлічі факторів, включаючи тип клітин, дозу та вид ІВ, доступність кисню, фазу мітотичного циклу, статус білка *p53*, здатність до відновлення ДНК і те, чи є клітина нормальною, чи злоякісною [81].

Qin X. та ін. [82] показали, що радіотерапевтичне опромінення впливає як на пухлинні, так і на нормальні клітини шляхом індукції вироблення АФК і пошкодження ДНК, котре призводить до апоптозу. Тому є необхідність у розробці і пошуку засобів, які виявляють радіопротекторні властивості після впливу на організм ІВ. Вітамін С — один із найпотужніших антиоксидантів, здатний запобігати індукованому ІВ пошкодженню ДНК [83].

Jang S. S. та ін. [84], порівнюючи індуковану інтенсивність апоптозу в опромінених ІВ клітинах і в та-

gerous sparse breaks (caused more often by low-dose radiation) and more dangerous complex and cluster damage (caused mainly by high-dose radiation). Thus, comet analysis may be more useful for measuring damage immediately after exposure than for assessing chronic occupational exposure.

The degree of apoptosis in genomic instability. As discussed above, insufficient methylation affects the regulation of the cell cycle and apoptosis, contributing to uncontrolled cell division and, subsequently, to cancer transformation. Apoptosis is one of the main and important mechanisms for maintaining genome stability, which is used to eliminate cells with a high level of genomic damage. An indicator of apoptotic activity in lymphocyte culture by comet analysis is the frequency of atypical comets characterised by an elongated tail with fragmentation.

The compounds involved in the regulation of apoptosis are usually proteins whose synthesis is controlled by the corresponding genes. It is the activation of the *p53* gene under stressful conditions that triggers apoptosis: it stops the cell cycle to allow repair of damaged DNA or promotes apoptosis to prevent the proliferation of cells with damaged DNA [78]. Radiation-induced cell death is usually classified as interphase or proliferative death. This means that interphase cells die within a few hours after radiation damage. Proliferative death occurs due to the accumulation of CA, as a result of the incorrect repair of a double-stranded DNA break. After one or more cycles of division, cells lose their ability to reproduce and begin to die [79, 80]. No wonder there are several forms of regulated cell death, which depend on many factors, including cell type, dose and type of IR, oxygen availability, mitotic cycle phase, *p53* protein status, DNA repair capacity, and whether the cell is normal or malignant [81].

Qin X. et al. [82] showed that radiotherapy radiation affects both tumour and normal cells by inducing ROS production and DNA damage, which leads to apoptosis. Therefore, there is a need to develop and search for agents that exhibit radioprotective properties after exposure to ionising radiation. Vitamin C is one of the most powerful antioxidants, capable of preventing UV-induced DNA damage [83].

Jang S.S. et al. [84], comparing the induced intensity of apoptosis in IR-irradiated cells and in

ких же, але оброблених мелатоніном, виявили захисну антиоксидантну роль останнього. Сумісна інкубація опромінених клітин разом з мелатоніном сприяла зниженню експресії гена *p53* і зменшила ступінь індукованого радіацією апоптозу.

Курінний Д. А. та ін. [85] на опроміненій культурі лімфоцитів людини дослідили модифіковану дію атаксантину (каротиноїду), яка проявлялася інтенсивністю апоптичних подій, завдяки чому зменшувалася популяція лімфоцитів з пошкодженим геномом. При цьому, важливо те, що модифікована дія атаксантину проявляла себе відповідно до стадії клітинного циклу. Феномен, де підтверджується залежність загибелі клітин, спричиненої ІВ, від фенотипу клітини та фаз клітинного циклу, досліджувалося в інших роботах. На їхню думку, найбільша чутливість характерна для клітин, що вступили в мітоз, а найвища резистентність припадає на кінець S-періоду ($M \gg S$). Автори стверджують, що радіочутливість специфічна: вона залежить від дози, навіть для ідентичних клітин, що вказує на те, що радіація з різною величиною дози відповідає різним способам клітинної смерті. Лімфоцити, що циркулюють, виявляються більш радіочутливими, ніж нециркулюючі. В-клітини виявляються більш радіочутливими, ніж Т-клітини, а NK-клітини є найбільш стійкими [86, 87].

Значний інтерес становлять дані щодо профілю клітинного циклу опромінених клітин. Широко прийнята думка полягає в тому, що клітини піддаються апоптозу переважно під час фази G_1/S або G_2/M клітинного циклу. Окрім того, молекулярний механізм, активований опроміненням, залежить не лише від природи джерела опромінення, а й від конкретного клітинного контексту. Хоча в деяких типах клітин один шлях є суттєвим і необхідним для загибелі клітин, викликаній опроміненням, в інших — альтернативні та компенсаторні шляхи можуть використовуватися для передачі радіаційної чутливості [88–92].

Загальновідомо, що ефект віддалених наслідків канцерогенного і мутагенного впливу ІВ залежить від індивідуальних особливостей організму, а підвищений рівень хромосомної нестабільності, індукований дією радіації, є маркером радіочутливості. Проте, чи проявляється якість радіації на радіочутливості і як довго можуть зберігатися пошкодження геному або, чи змінюється здатність клітин до відновлення ДНК з часом після впливу радіації, одним методом цитогенетичного аналізу вирішити неможливо. Використовуючи метод цитогенетичного аналізу ХА для виявлення генотоксичності і віддалених наслідків ІВ, не вдається вчасно уникнути хибно по-

the same cells treated with melatonin, revealed the protective antioxidant role of the latter. Co-incubation of irradiated cells with melatonin reduced the expression of the *p53* gene and decreased the degree of radiation-induced apoptosis.

Kurinsky D.A. et al. [85] studied the modified effect of astaxanthin on irradiated human lymphocyte culture, which was manifested by the intensity of apoptotic events, thereby reducing the population of lymphocytes with damaged genome. It is important to note that the modified effect of astaxanthin manifested itself in accordance with the stage of the cell cycle. The phenomenon, which confirms the dependence of IP-induced cell death on cell phenotype and cell cycle stages, has been studied in other works. In their opinion, the greatest sensitivity is characteristic of cells that have entered mitosis, and the greatest resistance is at the end of the S-period ($M \gg S$). The authors argue that radiosensitivity is specific; it is dose-dependent, even for identical cells, indicating that radiation at different doses corresponds to different modes of cell death. Also, circulating lymphocytes are more radiosensitive than those that do not circulate. B cells are more radiosensitive than T cells, and NK cells are the most resistant [86, 87].

The knowledge of the cell cycle profiles of irradiated cells is of considerable interest. It is widely accepted that cells predominantly undergo apoptosis during the G_1/S or G_2/M phase of the cell cycle. In addition, the molecular mechanism activated by radiation depends not only on the nature of the radiation source but also on the specific cellular context. While in some cell types, one pathway is essential and necessary for radiation-induced cell death, in others, alternative and compensatory pathways can be used to transmit radiation sensitivity [88–92].

It is well known that the effect of long-term consequences of carcinogenic and mutagenic effects of IR depends on the individual characteristics of the organism, and the increased level of chromosomal instability induced by radiation is a marker of radiosensitivity. However, whether the quality of radiation is manifested in radiosensitivity and how long genome damage can persist or whether the ability of cells to repair DNA changes with time after radiation exposure cannot be decided by cytogenetic analysis alone. Using the cytogenetic analysis method of CA to detect genotoxicity and long-term consequences of IR, it is not possible to

зитивних чи хибно негативних помилок, оскільки частота ХА не завжди відповідає рівню пошкоджень ДНК. Тобто значна кількість нерепарованих розривів ДНК не трансформується в ХА. До того ж, знижена активність систем репарації ДНК, високий рівень елімінації завдяки апоптозу, затримка пошкоджених клітин під час проходження контрольних точок клітинного циклу не відповідають адекватним результатам хромосомного аналізу. Наприклад, внаслідок помилкової репарації розривів ДНК загальне зниження молекулярних пошкоджень збільшує рівень ХА. А якщо внаслідок змін генної активності репарація ДНК відбувається повільно, то цитогенетичні маркери можуть не проявитися. Інакше кажучи, загальна радіочутливість клітин залежить від ефективності відповідальних за стабільність геному систем і механізмів вибору шляхів відновлення пошкоджених ділянок ДНК, спричинених ІВ, – систем контролю регуляції клітинного циклу, апоптозу, стану хроматину та регуляторних механізмів шляхів репарації. Слід зазначити також, що порушення будь-якого з механізмів репарації призводить до зростання радіочутливості конкретної клітини та організму в цілому і веде до формування стану генетичної нестабільності.

Оцінювання геномної нестабільності залишається надзвичайно актуальним завданням сучасної радіобіології та медицини. Комплексний підхід, що поєднує аналіз хромосомних аберацій із методом електрофорезу окремих клітин, відкриває нові можливості для глибшого розуміння механізмів репарації пошкоджень геному, спричинених іонізуючим випромінюванням, на різних рівнях його організації. З практичної точки зору, визначення критеріїв, за якими оцінюється радіаційно-індукована генетична нестабільність, є ключовим етапом у встановленні індивідуальної чутливості до ІВ. Це має важливе значення для прогнозування реакції пацієнтів на променеву терапію, а також для оцінки ризиків у працівників атомних електростанцій та медичного персоналу, які регулярно контактують із джерелами ІВ.

ВИСНОВОК

Вивчення геномної нестабільності дозволяє оцінити довгострокові наслідки впливу радіації на здоров'я населення, включаючи ризики розвитку злоякісних новоутворень та інших генетичних порушень. Завдяки комплексному дослідженню цитогенетичних, молекулярно-генетичних та епігенетичних критеріїв оцінки геномної нестабільності соматичних клітин

prevent false positive or false negative errors in time, since the frequency of CA does not always correspond to the level of DNA damage. That is, a large number of unrepaired DNA breaks are not transformed into CA. In addition, the reduced activity of DNA repair systems, the high level of elimination due to apoptosis, and the delay of damaged cells during the passage of cell cycle checkpoints do not correspond to adequate results of chromosomal analysis. For example, due to erroneous repair of DNA breaks, the overall decrease in molecular damage increases the level of HA. And if DNA repair is slow due to changes in gene activity, then cytogenetic markers may not appear. In other words, the overall radiosensitivity of cells depends on the efficiency of the systems responsible for genome stability and the mechanisms for selecting pathways for repairing damaged DNA sites caused by IR – the systems for controlling the regulation of the cell cycle, apoptosis, chromatin state and regulatory mechanisms of repair pathways. It should also be noted that the violation of any of the repair mechanisms leads to an increase in the radiosensitivity of a particular cell and the organism as a whole and leads to the formation of a state of genetic instability.

Assessing genome instability remains a highly relevant task in modern biomedicine. A comprehensive approach that combines chromosomal aberration analysis with the single-cell gel electrophoresis (comet assay) method offers new opportunities to better understand the mechanisms of genome repair following damage induced by ionizing radiation (IR) at various levels of its organization. From a practical standpoint, identifying criteria that characterize radiation-induced genetic instability is a crucial step toward determining individual sensitivity to IR. This is particularly important for predicting patient responses to radiotherapy, as well as for evaluating risks among nuclear power plant workers and medical personnel who are regularly exposed to IR sources.

CONCLUSIONS

The study of genomic instability makes it possible to assess the long-term effects of radiation exposure on human health, including the risks of developing cancer and other genetic disorders. A comprehensive study of cytogenetic, molecular genetic and epigenetic criteria for assessing genomic instability in human somatic cells can

людини, можна уникнути ризику помилкового трактування радіаційного навантаження, зважаючи на те, що застосування одного методу не відображає повної картини шкоди спричиненої іонізуючим випромінюванням. Результати таких досліджень можуть відігравати першорядну роль у складних діагностичних випадках з урахуванням індивідуальної радіочутливості, коли необхідно підтвердити професійну природу захворювання, ініційовану іонізуючим випромінюванням. Розуміння механізмів геномної нестабільності може сприяти розробці нових методів лікування та профілактики захворювань, пов'язаних з генетичними мутаціями, що виникають у стресових умовах.

avoid the risk of misinterpretation of radiation exposure, given that the use of a single method does not reflect the full picture of the damage caused by radiation. The results of such studies can play a crucial role in complex diagnostic cases, taking into account individual radiosensitivity, when it is necessary to confirm the occupational nature of the disease that developed. Understanding the mechanisms of genomic instability may help to develop new methods of treatment and prevention of diseases associated with genetic mutations arising under stressful conditions.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Multidisciplinary European Low Dose Initiative (MELODI): strategic research agenda for low dose radiation risk research / M. Kreuzer, A. Auvinen, E. Cardis et al. *Radiat. Environ. Biophys.* 2017. Vol. 57, no. 1. P. 5-15. DOI: 10.1007/s00411-017-0726-1
2. IAEA. Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation. International Atomic Energy Agency, 2018. 318 p.
3. Effects of low-dose ionizing radiation on genomic instability in interventional radiology workers / D. Kochanova, S. Gulati, M. Durdik et al. *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13, no. 1. P15525. DOI: 10.1038/s41598-023-42139-5.
4. Ruhm W, Laurier D, Wakeford R. Cancer risk following low doses of ionising radiation: current epidemiological evidence and implications for radiological protection. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2022. Vol. 873. P. 503436. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2021.503436.
5. Cancer risk associated with low-dose ionizing radiation: a systematic review of epidemiological and biological evidence / S. M. Tao, L. L. Wang, M. D. Li et al. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2024;794: 108517. DOI: 10.1016/j.mrrev.2024.108517.
6. Progress in low dose health risk research / D. Averbeck, S. Salomaa, S. Bouffler et al. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2018. Vol. 776. P. 46-69. DOI: 10.1016/j.mrrev.2018.04.001.
7. Epidemiological studies of low-dose ionizing radiation and cancer: rationale and framework for the monograph and overview of eligible studies / A. Berrington de Gonzalez, R. D. Daniels, E. Cardis et al. *JNCI Monographs.* 2020. Vol. 2020, no. 56. P. 97-113. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgaa009
8. Comparison of DNA repair and radiosensitivity of different blood cell populations / D. Heylmann, V. Ponath, T. Kindler et al. *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, no. 1. P.2478. DOI: 10.1038/s41598-021-81058-1
9. Reis A. H. O., Vargas F. R., Lemos B. Biomarkers of genome instability and cancer epigenetics. *Tumor Biol.* 2016. Vol. 37, no. 10. P. 13029-13038. DOI: 10.1007/s13277-016-5278-5
10. DNA damage checkpoint kinases in cancer / H. L. Smith, H. Southgate, D. A. Tweddle et al. *Expert Rev. Mol. Med.* 2020. Vol. 22. DOI: 10.1017/erm.2020.3.

REFERENCES

1. Kreuzer M, Auvinen A, Cardis E, Durante M, Harms-Ringdahl M, Jourdain JR et al. Multidisciplinary European Low Dose Initiative (MELODI): strategic research agenda for low dose radiation risk research. *Radiat Environ Biophys.* 2017;57(1):5-15. doi: 10.1007/s00411-017-0726-1.
2. IAEA. Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation. International Atomic Energy Agency; 2018. 318 p.
3. Kochanova D, Gulati S, Durdik M, Jakl L, Kosik P, Skovvaga M et al. Effects of low-dose ionizing radiation on genomic instability in interventional radiology workers. *Sci Rep.* 2023;13(1). doi: 10.1038/s41598-023-42139-5.
4. Ruhm W, Laurier D, Wakeford R. Cancer risk following low doses of ionising radiation: current epidemiological evidence and implications for radiological protection. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2022;873:503436. doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503436.
5. Tao SM, Wang LL, Li MD, Wang J, Gu HM, Zhang LJ. Cancer risk associated with low-dose ionizing radiation: a systematic review of epidemiological and biological evidence. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2024;794:108517. doi: 10.1016/j.mrrev.2024.108517.
6. Averbeck D, Salomaa S, Bouffler S, Ottolenghi A, Smyth V, Sabatier L. Progress in low dose health risk research. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2018;776:46-69. doi: 10.1016/j.mrrev.2018.04.001.
7. Berrington de Gonzalez A, Daniels RD, Cardis E, Cullings HM, Gilbert E, Hauptmann M et al. Epidemiological studies of low-dose ionizing radiation and cancer: Rationale and framework for the monograph and overview of eligible studies. *JNCI Monogr.* 2020;2020(56):97-113. doi: 10.1093/jncimonographs/lgaa009.
8. Heylmann D, Ponath V, Kindler T, Kaina B. Comparison of DNA repair and radiosensitivity of different blood cell populations. *Sci Rep.* 2021;11(1). doi: 10.1038/s41598-021-81058-1
9. Reis AHO, Vargas FR, Lemos B. Biomarkers of genome instability and cancer epigenetics. *Tumor Biol.* 2016;37(10):13029-38. doi: 10.1007/s13277-016-5278-5.
10. Smith HL, Southgate H, Tweddle DA, Curtin NJ. DNA damage checkpoint kinases in cancer. *Expert Rev Mol Med.* 2020;22. doi: 10.1017/erm.2020.3.

11. Cytogenetic biodosimetry using the blood lymphocytes of astronauts / K. A. George, J. Rhone, J. Lori et al. *Acta Astronautica*. 2013. Vol. 92, no. 1. P. 97-102. DOI: 0.1016/j.actaastro.2012.05.001.
12. Milacic S. Chromosomal aberrations like biomarkers of exposition to ionizing radiation. *Acta Clinica*. 2005. Vol. 5. P. 64-71.
13. Biological dosimetry: chromosomal aberration analysis for dose assessment. / ed. by I. A. E. Agency. Vienna : International Atomic Energy Agency, 1986. 69 p.
14. The radiological consequences of the Chernobyl accident / D. Lloyd, A. Edwards, A. Sevankaev et al. *Proc. I Int. Conf. (Minsk, 18-20 March 1996)* / ed. A. Karaoglou, G. Desment, D. N. Kelly, H. G. Mitnzell. Minsk, 1996. P. 965-975.
15. Assessment of the impact of low-dose ionizing radiation exposure on health care workers: a study of methods used from a scoping review / A. De Giorgi, A. Bongiovanni, S. De Sio et al. *Health Physics*. 2023. Vol. 25, no. 2. P. 102-108. DOI: 10.1097/HP.0000000000001693.
16. Timofeeff-Ressovsky N. W., Luchnik N. V. Cytological and biophysical basis of radiostimulation in plants (in Russian). *Proc. Inst. Biol. Ural Br. Sci. Acad. USSR*. 1960. P. 5-17.
17. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident / L. M. Morton, D. M. Karyadi, C. Stewart et al. *Science*. 2021. Vol. 372 (6543). DOI: 10.1126/science.abg2538.
18. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of newly diagnosed cancer patients and healthy controls / P. Vodicka, Z. Polivkova, S. Sytarova et al. *Carcinogenesis*. 2010. Vol. 31, no. 7. P. 1238-1241. DOI: 10.1093/carcin/bgq056.
19. Chromosomal aberrations and cancer risk: results of a cohort study from Central Europe / P. Boffetta, V. Hel, H. Norppa et al. *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 165, no. 1. P. 36-43. DOI: 10.1093/aje/kwj367.
20. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries / S. Bonassi, H. Norppa, M. Ceppi et al. *Carcinogenesis*. 2008. Vol. 29, no. 6. P. 1178-1183. DOI: 10.1093/carcin/bgn075.
21. Chromosome damage in relation to recent radiation exposure and radiation quality in nuclear power plant workers / Y. J. Kim, J. W. Lee, Y. H. Cho et al. *Toxics*. 2022. Vol. 10, no. 2. P. 94. DOI: 10.3390/toxics10020094.
22. Radiation-induced changes in DNA methylation and their relationship to chromosome aberrations in nuclear power plant workers / Y. Lee, Y. J. Kim, Y. J. Choi et al. *Int. J. Radiat. Biol.* 2015. Vol. 91, no. 2. P. 142-149. DOI: 10.3109/09553002.2015.969847.
23. The meta-analysis of cytogenetic biomarkers as an assessment of occupational risk for healthcare workers exposed to antineoplastic drugs / H. Huang, Y. Gu, S. Liu et al. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2023. Vol. 96, no. 6. P. 785-796. DOI: 10.1007/s00420-023-01969-6.
11. George KA, Rhone J, Chappell LJ, Cucinotta FA. Cytogenetic biodosimetry using the blood lymphocytes of astronauts. *Acta Astronaut*. 2013;92(1):97-102. doi: 10.1016/j.actaastro.2012.05.001.
12. Milacic S. Chromosomal aberrations like biomarkers of exposition to ionizing radiation. *Acta Clinica*. 2005;5:64-71. doi:10.1556/hmj.2.2008.3.5.
13. Agency IA, editor. Biological dosimetry: Chromosomal aberration analysis for dose assessment. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1986. 69 p.
14. Lloyd D, Edwards A, Sevankaev A, et al. The radiological consequences of the Chernobyl accident. In: *Proc. I Int. Conf*, 2020 Mar 18-20; Minsk; 1996.
15. De Giorgi A, Bongiovanni A, De Sio S, Sernia S, Adamo G, La Torre G. Assessment of the impact of low-dose ionizing radiation exposure on health care workers: A study of methods used from a scoping review. *Health Phys*. 2023;25(2):102-8.. doi: 10.1097/hp.0000000000001693.
16. Timofeeff-Ressovsky N. W., Luchnik N. V. [Cytological and biophysical basis of radiostimulation in plants]. *Proc. Inst. Biol. Ural Br. Sci. Acad. USSR*. 1960;5-17. Russian.
17. Morton LM, Karyadi DM, Stewart C, Bogdanova TI, Dawson ET, Steinberg MK et al. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *Science*. 2021; 14(372):6543. doi: 10.1126/science.abg2538.
18. Vodicka P, Polivkova Z, Sytarova S, Demova H, Kucerova M, Vodickova L et al. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of newly diagnosed cancer patients and healthy controls. *Carcinogenesis*. 2010;31(7):1238-41. doi: 10.1093/carcin/bgq056.
19. Boffetta P, van der Hel O, Norppa H, Fabianova E, Fucic A, Gundy S et al. Chromosomal aberrations and cancer risk: results of a cohort study from Central Europe. *Am J Epidemiology*. 2006; 165(1):36-43. doi: 10.1093/aje/kwj367.
20. Bonassi S, Norppa H, Ceppi M, Stromberg U, Vermeulen R, Znaor A et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis*. 2008;29(6):1178-1183. doi: 10.1093/carcin/bgn075.
21. Kim YJ, Lee JW, Cho YH, Choi YJ, Lee Y, Chung HW. Chromosome damage in relation to recent radiation exposure and radiation quality in nuclear power plant workers. *Toxics*. 2022;10(2):94. doi: 10.3390/toxics10020094.
22. Lee Y, Kim YJ, Choi YJ, Lee JW, Lee S, Cho YH, Chung HW. Radiation-induced changes in DNA methylation and their relationship to chromosome aberrations in nuclear power plant workers. *Int J Radiat Biol*. 2015;91(2):142-9. doi: 10.3109/09553002.2015.969847.
23. Huang H, Gu Y, Liu S, Hu S, Zhong X, Huang Y et al. The meta-analysis of cytogenetic biomarkers as an assessment of occupational risk for healthcare workers exposed to antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health*. 2023;96(6):785-796. doi: 10.1007/s00420-023-01969-6.

24. Ionizing radiation biomarkers in epidemiological studies / J. Hall, P. A. Jeggo, C. West et al. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2017. Vol. 771. P. 59-84. DOI: 10.1016/j.mrrev.2017.01.001.
25. Schipler A., Iliakis G. DNA double-strand-break complexity levels and their possible contributions to the probability for error-prone processing and repair pathway choice. *Nucleic Acids Research*. 2013. Vol. 41, no. 16. P. 7589-7605. DOI: 10.1093/nar/gkt556.
26. Iliakis G., Mladenov E., Mladenova V. Necessities in the processing of DNA double strand breaks and their effects on genomic instability and cancer. *Cancers*. 2019. Vol. 11, no. 11. P. 1671. DOI: 10.3390/cancers11111671.
27. Krenning L., van den Berg J., Medema R. H. Life or death after a break: what determines the choice? *Mol. Cell*. 2019. Vol. 76, no. 2. P. 346-358. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.08.023.
28. Setiাপutra D., Durocher D. Shieldin – the protector of DNA ends. *EMBO reports*. 2019. Vol. 20, no. 5. DOI: 10.15252/embr.201847560.
29. DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells / R. Scully, A. Panday, R. Elango et al. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019. Vol. 20, no. 11. P. 698-714. DOI: 10.1038/s41580-019-0152-0.
30. Foundations of identifying individual chromosomes by imaging flow cytometry with applications in radiation biodosimetry / L. A. Beaton-Green, M. A. Rodrigues, S. Lachapelle et al. *Methods*. 2017. Vol. 112. P. 18-24. DOI: 10.1016/j.ymeth.2016.08.006.
31. International Atomic Energy Agency. Cytogenetic dosimetry: applications to radiation emergency preparedness and response. Vienna, Austria : International Atomic Energy Agency, 2011. P. 59-79.
32. Выявление мультиаберрантных лимфоцитов при цитогенетическом обследовании различных групп, контактирующих с мутагенными факторами / М. А. Пилинская, А. М. Шеметун, С. С. Дыбский и др. *Цитология и генетика*. 1994. № 3. С. 27-32.
33. Цитогенетический эффект в соматических клетках лиц, подвергшихся радиационному воздействию в связи с аварией на Чернобыльской АЭС / М. А. Пилинская, А. М. Шеметун, А. Ю. Бондарь, С. С. Дыбский. *Вестник АМН СССР*. 1991. № 8. С. 40-45.
34. Mikhalevich L. S., De Zwart F. A., Perepetskaya G. L. Radiation effects in lymphocytes of children living in a Chernobyl contaminated region of Belarus. *Int. J. Rad. Biol.* 2000. Vol. 76, no. 10. P. 1377-1385. DOI: 10.1080/09553000050151655.
35. Follow-up studies on genome damage in children after Chernobyl nuclear power plant accident / A. Fucic, A. Aghajanyan, V. Druzhinin et al. *Arch.Toxicol.* 2016. Vol. 90, no. 9. P. 2147-2159. DOI: 10.1007/s00204-016-1766-z.
36. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes of hospital staff occupationally exposed to low doses of ionizing radiation / A. Eken, A. Aydin, O. Erdem et al. *Toxicol. Industr. Health*. 2010. Vol. 26, no. 5. P. 273-280. DOI: 10.1177/0748233710365693.
37. Cytogenetic status of interventional radiology unit workers occupationally exposed to low-dose ionizing radiation: A pilot study / M. Geric, J. Popic, G. Gajski et al. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ.* 24. Hall J, Jeggo PA, West C, Gomolka M, Quintens R, Badie C et al. Ionizing radiation biomarkers in epidemiological studies - an update. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;771:59-84. doi: 10.1016/j.mrrev.2017.01.001.
25. Schipler A, Iliakis G. DNA double-strand-break complexity levels and their possible contributions to the probability for error-prone processing and repair pathway choice. *Nucleic Acids Res.* 2013; 41(16):7589-605. doi: 10.1093/nar/gkt556.
26. Iliakis G, Mladenov E, Mladenova V. Necessities in the processing of dna double strand breaks and their effects on genomic instability and cancer. *Cancers*. 2019;11(11):1671. doi: 10.3390/cancers11111671.
27. Krenning L, van den Berg J, Medema RH. Life or death after a break: what determines the choice? *Mol Cell*. 2019;76(2):346-58. doi: 10.1016/j.molcel.2019.08.023.
28. Setiাপutra D, Durocher D. Shieldin – the protector of DNA ends. *EMBO Rep.* 2019;20(5). doi: 10.15252/embr.201847560.
29. Scully R, Panday A, Elango R, Willis NA. DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(11):698-714. doi: 10.1038/s41580-019-0152-0.
30. Beaton-Green LA, Rodrigues MA, Lachapelle S, Wilkins RC. Foundations of identifying individual chromosomes by imaging flow cytometry with applications in radiation biodosimetry. *Methods*. 2017;112:18-24. doi: 10.1016/j.ymeth.2016.08.006.
31. International Atomic Energy Agency. Cytogenetic dosimetry: applications to radiation emergency preparedness and response. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency. 2011. P. 59-79.
32. Pylinskaya MA, Shemetun AM, Dybsky SS, et al. [Detection of multiaberrant lymphocytes during cytogenetic examination of various groups in contact with mutagenic factors]. *Cytology and genetics*. 1994;3:27-32. Russian.
33. Pylinskaya MA, Shemetun AM, Bondar AYU, Dybsky SS. [Cytogenetic effect in somatic cells of persons exposed to radiation due to the accident at the Chernobyl NPP]. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR*. 1991;8:40-45. Russian.
34. Mikhalevich LS, De Zwart FA, Perepetskaya GA, Chebotareva NV, Mikhalevich EA, Tates AD. Radiation effects in lymphocytes of children living in a Chernobyl contaminated region of Belarus. *Int J Radiat Biol.* 2000;76(10):1377-85. doi: 10.1080/09553000050151655.
35. Fucic A, Aghajanyan A, Druzhinin V, Minina V, Neronova E. Follow-up studies on genome damage in children after Chernobyl nuclear power plant accident. *Arch Toxicol.* 2016;90(9):2147-59. doi: 10.1007/s00204-016-1766-z.
36. Eken A, Aydin A, Erdem O, Akay C, Sanal HT, Soykut B et al. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes of hospital staff occupationally exposed to low doses of ionizing radiation. *Toxicol Ind Health.* 2010;26(5):273-80. doi: 10.1177/0748233710365693.
37. Geric M, Popic J, Gajski G, Garaj-Vrhovac V. Cytogenetic status of interventional radiology unit workers occupationally exposed to low-

- Mutagenesis*. 2019. Vol. 843. P. 46-51. DOI: 10.1016/j.mrgen-tox.2018.10.001.
38. Persons chronically exposed to low doses of ionizing radiation: A cytogenetic dosimetry study / O. Cherednichenko, A. Pilyugina, S. Nuraliev et al. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagenesis*. 2024. Vol. 894. P. 503728. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2024.503728.
 39. Cytogenetic endpoints and xenobiotic gene polymorphism in lymphocytes of hospital workers chronically exposed to ionizing radiation in cardiology, radiology and orthopedic laboratories / B. Vellingiri, S. Shanmugam, M. D. Subramaniam et al. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2014. Vol. 100. P. 266-274. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2013.09.036.
 40. Santovito A., Cervella P., Delpero M. Increased frequency of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of radiology technicians chronically exposed to low levels of ionizing radiations. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2014. Vol. 37, no. 1. P. 396-403. DOI: 10.1016/j.etap.2013.12.009.
 41. International Atomic Energy Agency (IAEA), Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies, 2011.
 42. Analysis of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocyte of medical radiation workers in a tertiary hospital / Q. Q. Meng, Z. X. Zhang, Y. Ren et al. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2023. Vol. 41, no. 8. P. 611-616. DOI: 10.3760/cma.j.cn121094-20220411-00198
 43. Zakeri F., Hirobe T. A cytogenetic approach to the effects of low levels of ionizing radiations on occupationally exposed individuals. *Eur. J. Radiol.* 2010. Vol. 73, no. 1. P. 191-195. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.10.015.
 44. Use of biological dosimetry for monitoring medical workers occupationally exposed to ionizing radiation / I. Piotrowski, A. Dawid, A. Kulcenty et al. *Radiation*. 2021. Vol. 1, no. 2. P. 95-115. DOI: 10.3390/radiation1020009.
 45. Biomarkers of genotoxicity in medical workers exposed to low-dose ionizing radiation: systematic review and meta-analyses / C. Baudin, M. O. Bernier, D. Klovov et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, no. 14. P. 7504. DOI: 10.3390/ijms22147504.
 46. Tucker J. Low-dose ionizing radiation and chromosome translocations: A review of the major considerations for human biological dosimetry. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2008. Vol. 659, no. 3. P. 211-220. DOI: 10.1016/j.mrrev.2008.04.001.
 47. Пилинская М. А. Последние достижения радиационной цитогенетики в связи с открытием метода флуоресцентной гибридизации in situ метафазных хромосом человека и экспериментальных животных с ДНК-зондами (FISH). *Цитология и генетика*. 1996. Т. 30, №4. С. 70-85.
 48. Twenty years of FISH-based translocation analysis for retrospective ionizing radiation biodosimetry / E. Gregoire, L. Roy, V. Buard et al. *Int. J. Radiat. Biol.* 2018. Vol. 94, no. 3. P. 248-258. DOI: 10.1080/09553002.2018.1427903.
 49. International study of factors affecting human chromosome translocations / A. J. Sigurdson, M. Ha, M. Hauptmann et al. *Mutat. Res.* dose ionising radiation: A pilot study. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2019;843:46-51. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.10.001.
 38. Cherednichenko O, Pilyugina A, Nuraliev S, Azizbekova D. Persons chronically exposed to low doses of ionizing radiation: a cytogenetic dosimetry study. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2024;894:503728. doi: 10.1016/j.mrgentox.2024.503728.
 39. Vellingiri B, Shanmugam S, Subramaniam MD, Balasubramanian B, Meyyazhagan A, Alagamuthu K et al. Cytogenetic endpoints and xenobiotic gene polymorphism in lymphocytes of hospital workers chronically exposed to ionizing radiation in cardiology, radiology and orthopedic laboratories. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2014;100:266-74. doi: 10.1016/j.ecoenv.2013.09.036.
 40. Santovito A, Cervella P, Delpero M. Increased frequency of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of radiology technicians chronically exposed to low levels of ionizing radiations. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014;37(1):396-403. doi: 10.1016/j.etap.2013.12.009.
 41. International Atomic Energy Agency (IAEA), Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies, 2011.
 42. Meng Q. Q., Zhang Z. X., Ren Y et al. Analysis of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocyte of medical radiation workers in a tertiary hospital. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2023;41(8):611-6. doi: 10.3760/cma.j.cn121094-20220411-00198.
 43. Zakeri F, Hirobe T. A cytogenetic approach to the effects of low levels of ionizing radiations on occupationally exposed individuals. *Eur J Radiol.* 2010;73(1):191-5. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.10.015.
 44. Piotrowski I, Dawid A, Kulcenty K, Suchorska WM. Use of biological dosimetry for monitoring medical workers occupationally exposed to ionizing radiation. *Radiation*. 2021;1(2):95-115. doi: 10.3390/radiation1020009.
 45. Baudin C, Bernier MO, Klovov D, Andreassi MG. Biomarkers of genotoxicity in medical workers exposed to low-dose ionizing radiation: Systematic review and meta-analyses. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7504. doi: 10.3390/ijms22147504.
 46. Tucker J. Low-dose ionizing radiation and chromosome translocations: A review of the major considerations for human biological dosimetry. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2008;659(3):211-20. doi: 10.1016/j.mrrev.2008.04.001.
 47. Pylinskaya MA. [The latest advances in radiation cytogenetics due to the discovery of the method of fluorescence in situ hybridization of metaphase human and experimental animal chromosomes with DNA probes (FISH)]. *Cytology and genetics*. 1996;30(4):70-85. Russian.
 48. Gregoire E, Roy L, Buard V, Delbos M, Durand V, Martin-Bodiot C et al. Twenty years of FISH-based translocation analysis for retrospective ionizing radiation biodosimetry. *Int J Radiat Biol.* 2018;94(3):248-58. doi: 10.1080/09553002.2018.1427903.
 49. Sigurdson AJ, Ha M, Hauptmann M, Bhatti P, Sram RJ, Beskid O et al. International study of factors affecting human chromosome

- Genet. Toxicol. Environ. Mutagenesis*. 2008. Vol. 652, no. 2. P. 112-121. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2008.01.005.
50. Herate C., Sabatier L. Retrospective biodosimetry techniques: Focus on cytogenetics assays for individuals exposed to ionizing radiation. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2020. Vol. 783. P. 108287. DOI: 10.1016/j.mrrev.2019.108287.
 51. The various aspects of genetic and epigenetic toxicology: testing methods and clinical applications / N. Ren, M. Atyah, W. Y. Chen et al. *J. Transl. Med.* 2017. Vol. 15, no. 1. P. 110. DOI: 10.1186/s12967-017-1218-4.
 52. Kislyak S., Dugan O., Yalovenko O. Systems for genetic assessment of the impact of environmental factors. *Innov. Biosys. Bioeng.* 2024. Vol. 8, no. 2. P. 3-27. DOI: 10.20535/ibb.2024.8.2.288127. Innov Biosyst Bioeng
 53. The in vitro micronucleus assay using imaging flow cytometry and deep learning / M. A. Rodrigues, C. E. Probst, A. Zayats et al. *NPJ Systems Biology and Applications*. 2021. Vol. 7, no. 1. P. 20. DOI: 10.1038/s41540-021-00179-5.
 54. Ionizing radiation or mitomycin-induced micronuclei in lymphocytes of BRCA1 or BRCA2 mutation carriers / S. Gutierrez-Enriquez, T. Ramon, C. Alonso et al. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010. Vol. 127, no. 3. P. 611-622. DOI: 10.1007/s10549-010-1017-6.
 55. Vral A., Fenech M., Thierens H. The micronucleus assay as a biological dosimeter of in vivo ionizing radiation exposure. *Mutagenesis*. 2010. Vol. 26, no. 1. P. 11-17. DOI: 10.1093/mutage/geq078.
 56. Djokovic J., Jankovic S., Milovanovic A., Bulat P. Chromosomal aberrations, micronuclei, blood parameters and received doses in workers exposed to ionizing radiation. *Med. Lav.* 2023. Vol. 114, no. 4. DOI: 10.23749/mdl.v114i4.14280.
 57. Fenech M. Optimization of micronucleus assays for biological dosimetry. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1991. Vol. 372. P. 373-386.
 58. Analysis of chromosomal aberrations frequency, haematological parameters and received doses by nuclear medicine professionals / J. Djokovic-Davidovic, A. Milovanovic, J. Milovanovic et al. *J. BUON*. 2016. Vol. 21, no. 5. P. 1307-1315.
 59. Gnanasekaran T. S. Cytogenetic biological dosimetry assays: recent developments and updates. *Radiat. Oncol. J.* 2021. Vol. 39, no. 3. P. 159-166. DOI: 10.3857/roj.2021.00339.
 60. Radiation dose estimation by completely automated interpretation of the dicentric chromosome assay / Y. Li, B. C. Shirley, R. C. Wilkins et al. *Rad. Prot. Dosimetry*. 2019. Vol. 186, no. 1. P. 42-47. DOI: 10.1093/rpd/ncy282.
 61. Chronic low dose exposure of hospital workers to ionizing radiation leads to increased micronuclei frequency and reduced antioxidants in their peripheral blood lymphocytes / Z. Siama, M. Zosang-Zuali, A. Vanlalruati et al. *Int. J. Radiat. Biol.* 2019. Vol. 95, no. 6. P. 697-709. DOI: 10.1080/09553002.2019.1571255.
 62. Telomere length in Chernobyl accident recovery workers in the late period after the disaster / J. Reste, G. Zvigule, T. Zvagule et al. *J. Radiat. Res.* 2014. Vol. 55, no. 6. P. 1089-1100. DOI: 10.1093/jrr/rru060.
 - translocations. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2008;652(2):112-21. doi: 10.1016/j.mrgentox.2008.01.005.
 50. Herate C, Sabatier L. Retrospective biodosimetry techniques: Focus on cytogenetics assays for individuals exposed to ionizing radiation. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020;783:108287. doi: 10.1016/j.mrrev.2019.108287.
 51. Ren N, Atyah M, Chen WY, Zhou CH. The various aspects of genetic and epigenetic toxicology: testing methods and clinical applications. *J Transl Med*. 2017;15(1):110. doi: 10.1186/s12967-017-1218-4.
 52. Kislyak S, Dugan O, Yalovenko O. Systems for genetic assessment of the impact of environmental factors. *Innov Biosyst Bioeng*. 2024;8(2):3-27. doi: 10.20535/ibb.2024.8.2.288127.
 53. Rodrigues MA, Probst CE, Zayats A, Davidson B, Riedel M, Li Y, Venkatachalam V. The in vitro micronucleus assay using imaging flow cytometry and deep learning. *NPJ Syst Biol Appl*. 2021;7(1). doi: 10.1038/s41540-021-00179-5.
 54. Gutierrez-Enriquez S, Ramon y Cajal T, Alonso C, Corral A, Carrasco P, Cornet M et al. Ionizing radiation or mitomycin-induced micronuclei in lymphocytes of BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;127(3):611-22. doi: 10.1007/s10549-010-1017-6.
 55. Vral A, Fenech M, Thierens H. The micronucleus assay as a biological dosimeter of in vivo ionising radiation exposure. *Mutagenesis*. 2010;26(1):11-17. doi: 10.1093/mutage/geq078.
 56. Djokovic J., Jankovic S., Milovanovic A., Bulat P. Chromosomal aberrations, micronuclei, blood parameters and received doses in workers exposed to ionizing radiation. *Med Lav*. 2023;114(4). doi: 10.23749/mdl.v114i4.14280.
 57. Fenech M. Optimisation of micronucleus assays for biological dosimetry. *Prog Clin Biol Res*. 1991;372:373-386.
 58. Djokovic-Davidovic J, Milovanovic A, Milovanovic J et al. Analysis of chromosomal aberrations frequency, haematological parameters and received doses by nuclear medicine professionals. *J BUON*. 2016;21(5):1307-1315.
 59. Gnanasekaran TS. Cytogenetic biological dosimetry assays: recent developments and updates. *Radiat Oncol J*. 2021. doi: 10.3857/roj.2021.00339.
 60. Li Y, Shirley BC, Wilkins RC, Norton F, Knoll JH, Rogan PK. Radiation dose estimation by completely automated interpretation of the dicentric chromosome assay. *Radiat Prot Dosim*. 2019. doi: 10.1093/rpd/ncy282.
 61. Siama Z, Zosang-Zuali M, Vanlalruati A, Jagetia GC, Pau KS, Kumar NS. Chronic low dose exposure of hospital workers to ionizing radiation leads to increased micronuclei frequency and reduced antioxidants in their peripheral blood lymphocytes. *Int J Radiat Biol*. 2019;95(6):697-709. doi: 10.1080/09553002.2019.1571255.
 62. Reste J, Zvigule G, Zvagule T, Kurjane N, Eglite M, Gabruseva N et al. Telomere length in Chernobyl accident recovery workers in the late period after the disaster. *J Radiat Res*. 2014;55(6):1089-1100. doi: 10.1093/jrr/rru060.

63. Негативна регуляція довжини теломер генами TERF1 та TERF2 при когнітивному дефіциті у віддаленому періоді після опромінення у малих дозах / Д. А. Базика, І. М. Ільєнко, К. М. Логановський та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2014. Вип. 19. С. 170-185.
64. Gnanasekaran T. S. Cytogenetic biological dosimetry assays: recent developments and updates. *Radiat. Oncol. J.* 2021. Vol. 39(3). P. 159-166. doi: 10.3857/roj.2021.00339.
65. Evaluation of the comet assay for assessing the dose-response relationship of DNA damage induced by ionizing radiation / Y. Wang, C. Xu, L. Q. Du et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013. Vol. 14, no. 11. P. 22449-22461. DOI: 10.3390/ijms141122449.
66. Worldwide interest in the comet assay: a bibliometric study / M. Neri, D. Milazzo, D. Ugolini et al. *Mutagenesis*. 2014. Vol. 30, no. 1. P. 155-163. DOI: 10.1093/mutage/geu061.
67. Radiation-induced changes in DNA methylation and their relationship to chromosome aberrations in nuclear power plant workers / Y. Lee, Y. J. Kim, Y. J. Choi et al. *Int. J. Radiat. Biol.* 2015. Vol. 91, no. 2. P. 142-149. DOI: 10.3109/09553002.2015.969847.
68. Minimum information for reporting on the comet assay (MIRCA): recommendations for describing comet assay procedures and results / P. Moller, A. Azqueta, Boutet-Robinet et al. *Nat. Prot.* 2020. Vol. 15, no. 12. P. 3817-3826. DOI: 10.1038/s41596-020-0398-1.
69. Application of the comet assay in human biomonitoring: An hCOMET perspective / A. Azqueta, C. Ladeira, L. Giovannelli et al. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2020. Vol. 783. P. 108288. DOI: 10.1016/j.mrrev.2019.108288.
70. Evaluation of deoxyribonucleic acid damage using neutral comet assay for high radiation doses: a feasibility study / J. S. Raj, J. Suganthi, BST. Peace et al. *J. Med. Phys.* 2023. Vol. 48, no. 2. P. 146-153. DOI: 10.4103/jmp.jmp_25_23.
71. Evaluation of DNA damage in lymphocytes of radiology personnel by comet assay / M. Khisroon, A. Khan, M. Naseem et al. *J. Occup. Health.* 2015. Vol. 57, no. 3. P. 268-274. DOI: 10.1539/joh.14-0154-0a.
72. Surniyantoro H. N. E., Darlina, Rahardjo T. Alkaline comet assay as a predictor of DNA damage in medical radiation workers. *J. Phys: Conf. Series*. 2020. Vol. 1436. P. 012023. DOI: 10.1088/1742-6596/1436/1/012023.
73. The relationship among occupational irradiation, DNA methylation status, and oxidative damage in interventional physicians / B. Chen, Qi Dai, Q. Zhang et al. *Medicine*. 2019. Vol. 98, no. 39. P. e17373. DOI: 10.1097/md.00000000000017373.
74. Moller P. Effect of age and sex on the level of DNA strand breaks and oxidatively damaged DNA in human blood cells. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagenesis*. 2019. Vol. 838. P. 16-21. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.11.010.
75. Assessment of genomic instability in medical workers exposed to chronic low-dose X-rays in Northern China / L. Fang, J. Li, W. Li et al. *Dose-Response*. 2019. Vol. 17, no. 4. P. 155932581989137. DOI: 10.1177/1559325819891378.
63. Bazyka DA, Ilyenko IM, Loganovsky KN, Benotmane MA, Chumak SA. TERF1 and TERF2 downregulate telomere length in cognitive deficit at the late period after low-dose exposure. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2014 Sep;19:170-185.
64. Gnanasekaran TS. Cytogenetic biological dosimetry assays: recent developments and updates. *Radiat Oncol J.* 2021;39(3):159-166. doi: 10.3857/roj.2021.00339.
65. Wang Y, Xu C, Du L, Cao J, Liu J, Su X et al. Evaluation of the comet assay for assessing the dose-response relationship of dna damage induced by ionizing radiation. *Int J Mol Sci.* 2013;14(11):22449-22461. doi: 10.3390/ijms141122449.
66. Neri M, Milazzo D, Ugolini D, Milic M, Campolongo A, Pasqualetti P, Bonassi S. Worldwide interest in the comet assay: a bibliometric study. *Mutagenesis*. 2014;30(1):155-163. doi: 10.1093/mutage/geu061.
67. Lee Y, Kim YJ, Choi YJ, Lee JW, Lee S, Cho YH, Chung HW. Radiation-induced changes in DNA methylation and their relationship to chromosome aberrations in nuclear power plant workers. *Int J Radiat Biol.* 2015;91(2):142-149. doi: 10.3109/09553002.2015.969847.
68. Moller P, Azqueta A, Boutet-Robinet E, Koppen G, Bonassi S, Milic M et al. Minimum information for reporting on the comet assay (MIRCA): recommendations for describing comet assay procedures and results. *Nat Protoc.* 2020;15(12):3817-3826. doi: 10.1038/s41596-020-0398-1.
69. Azqueta A, Ladeira C, Giovannelli L, Boutet-Robinet E, Bonassi S, Neri M et al. Application of the comet assay in human biomonitoring: An hCOMET perspective. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2020;783:108288. doi: 10.1016/j.mrrev.2019.108288.
70. Raj JS, Suganthi J, Peace BS, Backianathan S, Singh IR, Karuppusami R et al. Evaluation of deoxyribonucleic acid damage using neutral comet assay for high radiation doses: a feasibility study. *J Med Phys.* 2023;48(2):146-153. doi: 10.4103/jmp.jmp_25_23.
71. Khisroon M, Khan A, Naseem M, Ali N, Khan S, Rasheed SB. Evaluation of DNA damage in lymphocytes of radiology personnel by comet assay. *J Occup Health.* 2015;57(3):268-274. doi: 10.1539/joh.14-0154-0a.
72. Surniyantoro HN, Darlina, Rahardjo T. Alkaline comet assay as a predictor of dna damage in medical radiation workers. *J Phys.* 2020;1436:012023. doi: 10.1088/1742-6596/1436/1/012023.
73. Chen B, Dai Q, Zhang Q, Yan P, Wang A, Qu L et al. The relationship among occupational irradiation, DNA methylation status, and oxidative damage in interventional physicians. *Medicine*. 2019;98(39):e17373. doi: 10.1097/md.00000000000017373.
74. Moller P. Effect of age and sex on the level of DNA strand breaks and oxidatively damaged DNA in human blood cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2019;838:16-21. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.11.010.
75. Fang L, Li J, Li W, Mao X, Ma Y, Hou D et al. Assessment of genomic instability in medical workers exposed to chronic low-dose x-rays in Northern China. *Dose Response*. 2019;17(4):155932581989137. doi: 10.1177/1559325819891378.

76. Seasonal variations as predictive factors of the comet assay parameters: a retrospective study / M. Geric, G. Gajski, V. Orescanin et al. *Mutagenesis*. 2017. Vol. 33, no. 1. P. 53-60. DOI: 10.1093/mutage/gex023.
77. Feroz W., Sheikh A. M. A. Exploring the multiple roles of guardian of the genome: P53. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 2020. Vol. 21, no. 1. Art. 49. DOI: 10.1186/s43042-020-00089-x.
78. The role of radiation induced oxidative stress as a regulator of radio-adaptive responses / M. Sisakht, M. Darabian, A. Mahmoodzadeh et al. *Int. J. Radiat. Biol.* 2020. Vol. 96, no. 5. P. 561-576. DOI: 10.1080/09553002.2020.1721597.
79. Melatonin as a regulator of apoptosis in leukaemia: molecular mechanism and therapeutic perspectives / A. Mafi, H. Rismanchi, Y. Gholinezhad et al. *Front. Pharmacol.* 2023. Vol. 14. P. 1224151. DOI: 10.3389/fphar.2023.1224151.
80. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 / L. Galluzzi, I. Vitale, S. A. Aaronson et al. *Cell Death & Differentiation*. 2018. Vol. 25, no. 3. P. 486-541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4.
81. Philchenkov A. Radiation-induced cell death: signaling and pharmacological modulation. *Crit. Rev. Oncog.* 2018. Vol. 23, no. 1-2. P. 13-37. DOI: 10.1615/critrevoncog.2018026148.
82. Cell-derived biogenetic gold nanoparticles for sensitizing radiotherapy and boosting immune response against cancer / X. Qin, C. Yang, H. Xu et al. *Small*. 2021. Vol. 17, no. 50. P. 2103984. DOI: 10.1002/smll.202103984.
83. Ionizing radiation-induced oxidative stress in computed tomography-effect of vitamin C on prevention of DNA damage: PREVIR-C randomized controlled trial study protocol / C. G. Sotomayor, C. Gonzalez, M. Soto et al. *J. Clin. Med.* 2024. Vol. 13, no. 13. P. 3866. DOI: 10.3390/jcm13133866.
84. Jang S. S., Kim W. D., Park W.-Y. Melatonin exerts differential actions on X-ray radiation-induced apoptosis in normal mice splenocytes and Jurkat leukemia cells. *J. Pineal Res.* 2009. Vol. 47, no. 2. P. 147-155. DOI: 10.1111/j.1600-079x.2009.00694.x.
85. Kurinnyi D. A., Rushkovsky S. R., Pilinska M. A. The lack of modifying effect of astaxanthin on cytogenetic effects in irradiated in vitro human peripheral blood lymphocytes on stage G2 of the cell cycle. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2017. no. 4. P. 91-95. DOI: 10.15407/dopovidi2017.04.091.
86. Jiao Y., Cao F., Liu H. Radiation-induced cell death and its mechanisms. *Health Phys.* 2022. Vol. 123, no. 5. P. 376-378. DOI: 10.1097/hp.0000000000001601.
87. Paganetti H. A review on lymphocyte radiosensitivity and its impact on radiotherapy. *Front. Oncol.* 2023. Vol. 13. P. 1201500. DOI: 10.3389/fonc.2023.1201500.
88. Liu D. X., Greene L. A. Neuronal apoptosis at the G1/S cell cycle checkpoint. *Cell and Tissue Research*. 2001. Vol. 305, no. 2. P. 217-228. DOI: 10.1007/s004410100396.
89. Pucci B., Kasten M., Giordano A. Cell Cycle and Apoptosis. *Neoplasia*. 2000. Vol. 2, no. 4. P. 291-299. DOI: 10.1038/sj.neo.7900101.
76. Geric M, Gajski G, Orescanin V, Garaj-Vrhovac V. Seasonal variations as predictive factors of the comet assay parameters: a retrospective study. *Mutagenesis*. 2017;33(1):53-60. doi: 10.1093/mutage/gex023.
77. Feroz W, Sheikh AM. Exploring the multiple roles of guardian of the genome: P53. *Egypt J Med Hum Genet*. 2020;21(1):49. doi: 10.1186/s43042-020-00089-x.
78. Sisakht M, Darabian M, Mahmoodzadeh A, Bazi A, Shafiee SM, Mokarram P, Khoshdel Z. The role of radiation induced oxidative stress as a regulator of radio-adaptive responses. *Int J Radiat Biol*. 2020;96(5):561-576. doi: 10.1080/09553002.2020.1721597.
79. Mafi A, Rismanchi H, Gholinezhad Y, Mohammadi MM, Mousavi V, Hosseini SA et al. Melatonin as a regulator of apoptosis in leukaemia: molecular mechanism and therapeutic perspectives. *Front Pharmacol*. 2023;14:1224151. doi: 10.3389/fphar.2023.1224151.
80. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
81. Philchenkov A. Radiation-induced cell death: Signaling and pharmacological modulation. *Crit Rev Oncog*. 2018;23(1-2):13-37. doi: 10.1615/critrevoncog.2018026148.
82. Qin X, Yang C, Xu H, Zhang R, Zhang D, Tu J et al. Cell-derived biogenetic gold nanoparticles for sensitizing radiotherapy and boosting immune response against cancer. *Small*. 2021;17(50):2103984. doi: 10.1002/smll.202103984.
83. Sotomayor CG, Gonzalez C, Soto M, Moreno-Bertero N, Opazo C, Ramos B et al. Ionizing radiation-induced oxidative stress in computed tomography - effect of vitamin C on prevention of dna damage: PREVIR-C randomized controlled trial study protocol. *J Clin Med*. 2024;13(13):3866. doi: 10.3390/jcm13133866.
84. Jang SS, Kim WD, Park WY. Melatonin exerts differential actions on X-ray radiation-induced apoptosis in normal mice splenocytes and Jurkat leukemia cells. *J Pineal Res*. 2009;47(2):147-55. doi: 10.1111/j.1600-079x.2009.00694.x.
85. Kurinnyi DA, Rushkovsky SR, Pilinska MA. The lack of modifying effect of astaxanthin on cytogenetic effects in irradiated in vitro human peripheral blood lymphocytes on stage G2 of the cell cycle. *Rep National Acad Sci Ukr*. 2017;(4):91-5. doi: 10.15407/dopovidi2017.04.091.
86. Jiao Y, Cao F, Liu H. Radiation-induced cell death and its mechanisms. *Health Phys*. 2022;123(5):376-378. doi: 10.1097/hp.0000000000001601.
87. Paganetti H. A review on lymphocyte radiosensitivity and its impact on radiotherapy. *Front Oncol*. 2023;13. doi: 10.3389/fonc.2023.1201500.
88. Liu DX, Greene LA. Neuronal apoptosis at the G1/S cell cycle checkpoint. *Cell Tissue Res*. 2001;305(2):217-228. doi: 10.1007/s004410100396.
89. Pucci B, Kasten M, Giordano A. Cell cycle and apoptosis. *Neoplasia*. 2000;2(4):291-299. doi: 10.1038/sj.neo.7900101.

90. Zhou L. Molecular mechanisms of irradiation-induced apoptosis. *Front. Biosci.* 2003. Vol. 8, no. 4. P. 9-19. DOI: 10.2741/927.
91. Dose-rate effects for apoptosis and micronucleus formation in gamma-irradiated human lymphocytes / D. R. Boreham, J. A. Dolling, S. R. Maves et al. *Radiat. Res.* 2000. Vol. 153, no. 5. P. 579-586. DOI: 10.1667/0033-7587(2000)153[0579:drefaa]2.0.co;2.
92. Kaina B. DNA damage-triggered apoptosis: critical role of DNA repair, double-strand breaks, cell proliferation and signaling. *Biochemical Pharmacology.* 2003. Vol. 66, no. 8. P. 1547-1554. DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00510-0.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Неумержицька Любов Володимирівна, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник лабораторії мутагенезу і антимутагенезу, відділ медичної генетики, Інститут експериментальної радіології, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-4260>

Курінний Денис Аркадійович, кандидат біологічних наук, завідувач лабораторії генетичних та епігенетичних досліджень, відділ медичної генетики, Інститут експериментальної радіології, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-6898>

Талько Вікторія Василівна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіобіології, директор Інституту експериментальної радіології ННЦРМГО, м. Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2073-8427>

Романенко Марина Геннадіївна, молодший науковий співробітник лабораторії мутагенезу і антимутагенезу, відділ медичної генетики, Інститут експериментальної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4389-4389>

90. Zhou L. Molecular mechanisms of irradiation-induced apoptosis. *Front Biosci.* 2003;8(4):d9-19. doi: 10.2741/927.
91. Boreham DR, Dolling JA, Maves SR, Siwarungsun N, Mitchel RE. Dose-rate effects for apoptosis and micronucleus formation in gamma-irradiated human lymphocytes. *Radiat Res.* 2000;153(5): 579-586. doi: 10.1667/0033-7587(2000)153 [0579:drefaa]2.0.co;2.
92. Kaina B. DNA damage-triggered apoptosis: critical role of DNA repair, double-strand breaks, cell proliferation and signaling. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8):1547-54. doi: 10.1016/ s0006-2952(03)00510-0.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Liubov V. Neumerzhytska, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Mutagenesis and Antimutagenesis, Department of Medical Genetics, Institute of Experimental Radiology, State Institute «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-4260>

Denys A. Kurinnyi, Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory, Laboratory of Genetic and Epigenetic Research, Department of Medical Genetics, Institute of Experimental Radiology, State Institute «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-6898>

Victoria V. Talko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiobiology, Director of the Experimental Radiology Institute, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2073-8427>

Maryna G. Romanenko, Junior Researcher, Laboratory of Mutagenesis and Antimutagenesis, Department of Medical Genetics, Institute of Experimental Radiology, State Institute «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4389-4389>

Стаття надійшла до редакції 16.10.2024

Received: 16.10.2024