

На правах рукописи

СОРОКИНА
Светлана Сергеевна

**ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ПЛОТНОИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ
НА МЫШАХ И ИХ ПОТОМКАХ**

03.01.01 - радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени кандидата биологических наук

Москва, 2011

Работа выполнена в лаборатории клеточной инженерии Учреждения
Российской академии наук Института теоретической и экспериментальной
биофизики РАН, г. Пущино

Научный руководитель: кандидат биологических наук
Заичкина Светлана Игоревна

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор
Пелевина Ирина Ивановна

доктор биологических наук, профессор
Гераськин Станислав Алексеевич

Ведущая организация: Учреждение Российской академии наук
Институт биофизики клетки РАН

Защита диссертации состоится «3» марта 2011 года в ___ часов на заседании
диссертационного совета Д.501.001.65. в Московском государственном
университете им. М.В. Ломоносова по адресу: 119899, г. Москва, ГСП-1,
Ленинские горы, МГУ, биологический факультет, ауд.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке биологического
факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Автореферат диссертации разослан « 31 » января 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Т.В. Веселова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. К настоящему времени оценка риска радиационно-индуцируемых генетических повреждений и раковых заболеваний основывалась на анализе кривых доза-эффект и предполагала обратную экстраполяцию данных от больших доз к малым. Накопленные знания оказались не способны объяснить такие особенности действия малых доз радиации как гиперчувствительность, адаптивный ответ, генетическая нестабильность и эффект свидетеля. Феномен радиационно-индуцируемого адаптивного ответа (РАО), заключающийся в индукции радиоустойчивости при предварительном облучении объекта в малой адаптирующей дозе и последующем облучении большой выявляющей дозой (Samson, Cairns, 1977; Shadely, Wolff, 1987; Zhang, 1995; Спитковский, 1992; Серебряный и др., 2008; Засухина, 2008; Пелевина и др., 2009; Москалёв и др., 2009), вызывает значительный интерес среди специалистов, занимающихся проблемами радиобиологии, радиотерапии опухолей и экологии. Было показано, что острое γ - облучение мышей в дозах 0.1 и 0.2 Гр индуцирует РАО, переводя организм в состояние повышенной стабильности генома, которое сохраняется на протяжении практически всей жизни животного (Заичкина, 1999).

Кроме того, оказалось, что повреждения генома, объединяемые понятием «радиационно-индуцированная нестабильность генома» (РИНГ) не ограничиваются проявлениями непосредственно после соответствующих воздействий, а могут возникать *de novo* в достаточно отдаленных поколениях выживших клеток (Sabatier, Dutrillaux, Martins, 1992; Seymour, Mothersill, 1992; Morgan et al., 1996; Little, 2000; Nomura, 2003). Исследованиям закономерностей и механизмов формирования нестабильности генома в организме человека и животных, подвергшихся хроническому облучению в малых дозах редко- и плотно-ионизирующей радиации, в настоящее время посвящено мало работ (Dubrova et al., 1998; Пелевина и др., 1998; Ахматуллина, 2005).

Исследование эффектов различных адаптогенов с помощью анализа хромосомных нарушений имеет большое значение в развитии новой стратегии радиотерапии рака. Недавно была выдвинута гипотеза, что рак, вероятнее, возникает в результате изменений в числе и структуре хромосом, чем в результате генных мутаций. Вопрос о связи адаптации с канцерогенезом стал предметом широкой научной дискуссии (La Torre F. et al., 1998; Gisselsson, 2001).

В связи с активным освоением космоса, увеличением дальности и высоты перелетов, развитием космического туризма, применением новых источников

радиотерапии опухолей особый интерес исследователей связан с изучением биологических эффектов малых доз плотноионизирующей радиации. Существует уникальная возможность исследования на животных биологических эффектов излучений высокоэнергетических ускорителей, моделирующих в наземных условиях космические радиационные поля, что приобретает особую актуальность, поскольку до настоящего времени основные данные были получены при исследовании космонавтов после космических полетов (Pross, Casares, Kiefer, 2000; Wu et al., 2001; Pelevina et al., 2006).

Цели и задачи исследования. Цель работы заключалась в изучении биологического действия малых доз низкоинтенсивного плотноионизирующего излучения (НПИ) на мышах и их потомках.

В соответствии с целью были поставлены **основные задачи**:

1) Изучить зависимость количества цитогенетических повреждений в клетках костного мозга мышей *in vivo* от величины и мощности дозы НПИ, а также оценить их радиочувствительность при последующем рентгеновском облучении в дозе 1.5 Гр.

2) Выявить возможность индукции РАО в клетках костного мозга и тимуса мышей, предоблученных НПИ, в зависимости от величины и мощности дозы, а также при комбинированной предобработке животных НПИ и адьювантами.

3) Выявить влияние НПИ в зависимости от величины дозы и его комбинированного действия с адьювантами на скорость роста карциномы Эрлиха у мышей.

4) Установить возможность трансгенерационной передачи генетических повреждений первому (F_1) и второму (F_2) поколениям от облученных НПИ самцов в зависимости от величины и мощности дозы облучения, обработки адьювантами и стадии сперматогенеза, на которой производилось спаривание, с помощью теста «адаптивный ответ» в клетках костного мозга и тимуса, а также по скорости роста карциномы Эрлиха.

Научная новизна. 1) Впервые установлено увеличение количества цитогенетических повреждений в клетках костного мозга мышей при действии малых доз НПИ в радиационном поле Серпуховского ускорителя, моделирующего условия радиационных полей авиационных полетов; 2) Впервые показаны отсутствие индукции РАО в клетках костного мозга и тимуса мышей, предварительно облученных малыми дозами НПИ как при обработке адьювантами (дибазол и хлористый кальций), так и в их отсутствии, и возможность индукции РАО у их

потомков в F₁ и F₂ поколениях; 3) Впервые обнаружена возможность трансгенерационной передачи генетических повреждений потомству самцов, облученных НПИ как при воздействии адьювантов, так и в их отсутствии с помощью теста «адаптивный ответ» в клетках костного мозга и тимуса и по скорости роста опухолей.

Научно-практическая значимость. В настоящее время существует нехватка экспериментальных данных по изучению влияния малых доз многокомпонентных высокоэнергетических излучений на животных *in vivo*. Представленная работа впервые характеризует биологическое действие сложного по составу и энергиям излучения радиационного поля в диапазоне доз 0.1-31*10⁻² Гр, моделирующего радиационное поле авиационных полетов на высоте 10 км в атмосфере, указывая на необходимость исследования биологического действия НПИ при оценке риска долговременных высотных и космических полетов, при работе персонала на высокоэнергетических ускорителях, а также при разработке теоретических основ адаптационной медицины.

Поскольку было установлено, что явление РИНГ непосредственно связано с радиационным мутагенезом, канцерогенезом и старением, в настоящее время предпринимается непосредственная экстраполяция накопленных данных в практическую область оценки радиационного риска и радиационно-гигиенического нормирования. Полученные в данной работе результаты свидетельствуют о передаче потомству РИНГ от самцов, облученных малыми дозами НПИ; они важны для понимания пусковых событий, приводящих к индукции РИНГ, ее трансмиссии от поколения к поколению, а также возможностей защиты потомства от отдаленных эффектов малых доз радиации.

Апробация диссертации и публикации. По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, 7 статей в сборниках научных конференций и 18 – в тезисах научных конференций.

Результаты доложены на 7 международных и 11 российских конференциях: III Межд. симпозиум «Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии» (24-28.01.07, Москва-Дубна); II Межд. конференция «Человек и электромагнитные поля» (28.05-1.06.07, Саров); «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиологии» (29-30.05.08, СПб., Россия); The 36th annual meeting of the ERRS (1-4.09.08, Tours, France); 7th International Meeting on the Effects of Low Doses of Radiation in Biological Systems: New Perspectives on Human Exposure (27-29.11.08, Lisbon, Portugal); The 37th annual meeting of the ERRS (26-

30.08.09, Prague, Czech Republic); 15th International Symposium on Microdosimetry (25-30.10.09, Verona, Italy); The 2nd International Conference Medical Radiations: Research and Applications (7-9.04.10, Marrakech-Morocco); 38th COSPAR Scientific Assembly (18-25.07.10, Bremen, Germany); The 38th annual meeting of the European Radiation Research Society (5-9.09.10, Stockholm, Sweden).

Структура и объем диссертации. Диссертация включает введение, обзор литературы, экспериментальную часть (объекты и методы исследований, результаты и обсуждения), выводы, список цитируемой литературы.

Диссертация содержит __ страниц, __ рисунков.

Список литературы включает __ ссылок, из них __ на английском языке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования. В экспериментах использовали 2х-месячных самцов белых свободно скрещиваемых мышей линии SHK. Животных содержали в стандартных условиях вивария ИТЭБ РАН в пластиковых контейнерах по 10 штук, где они получали стандартную диету. Эксперименты проводили согласно рекомендациям Комиссии по биомедицинской этике в ИТЭБ РАН.

Условия облучения. Облучение проводили круглосуточно в поле излучения за бетонной защитой Серпуховского ускорителя заряженных частиц с энергией 70 ГэВ (здание 1БВ) в течение времени, необходимого для накопления доз $0.17-30.8 \cdot 10^{-2}$ Гр (0.01 Гр/сут) и $0.5-16 \cdot 10^{-2}$ Гр (0.004 Гр/сут). Спектры нейтронов и протонов, измеренные в точке мониторинга облучения, были подробно описаны ранее (Санников, 2006; Goldhagen et al., 2002; Zaichkina et al., 2007).

Обработка адьювантами. Две группы самцов, облучаемые в экспериментальном поле, через стандартные поилки получали раствор дибазола (1.5 мл 1% фармацевтического препарата / 1 л воды), а другая облучаемая группа мышей – раствор хлористого кальция (40 мл 1% раствора / 1 л воды) в течение всего периода экспозиции, необходимого для накопления доз 0.15 и 0.2 Гр (0.01 Гр/сут), а также 0.16 Гр (0.004 Гр/сут).

Схема экспериментов по исследованию РАО. Для изучения индукции РАО животных хронически облучали в суммарных дозах $0.17-30.8 \cdot 10^{-2}$ Гр (0.01 Гр/сут) и $0.5-16 \cdot 10^{-2}$ Гр (0.004 Гр/сут). В качестве положительного контроля группу мышей облучали хроническим γ - излучением в дозе 0.1 Гр (0.01 Гр/сут). Через 24 ч после адаптирующего воздействия все группы были облучены выявляющей дозой 1.5 Гр X-лучей на установке РУТ ИТЭБ РАН (200 kV, 1 Гр/мин). Контрольная группа животных была облучена выявляющей дозой 1.5 Гр.

Приготовление цитологических препаратов костного мозга для оценки цитогенетических повреждений в полихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) с помощью микроядерного теста осуществляли по стандартной методике (Schmid, 1975) с некоторыми собственными модификациями.

Оценку влияния облучения на тимус проводили с помощью анализа клеточности и относительной массы тимуса в зависимости от варианта воздействия.

Для получения солидной формы асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) по стандартной методике осуществляли внутримышечное введение в бедренную часть задней лапы 10^6 клеток АКЭ на мышь. Оценку динамики скорости роста опухоли проводили путем измерения ее объема раз в неделю.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием встроенного пакета статистического анализа *MS Excel 2003* и *SigmaPlot 10*. В работе производили определение средних значений (М) измеряемых величин и стандартных отклонений среднего (m). Данные в работе приведены при значениях $*p \leq 0.05$ по сравнению с группой мышей, облученной в дозе 1.5 Гр.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение дозовой зависимости цитогенетических повреждений при действии НПИ. В табл. 1 представлены результаты определения количества ПХЭ с МЯ в костном мозге мышей, облученных НПИ в дозах $0.17-30.8 \cdot 10^{-2}$ Гр (0.01 Гр/сут) и $0.5-16 \cdot 10^{-2}$ Гр (0.004 Гр/сут). Видно, что облучение мышей в этом диапазоне доз приводит к значительному увеличению уровня цитогенетических повреждений по сравнению со спонтанным уровнем таковых у необлученных мышей, при этом не происходит значимого увеличения количества повреждений от величины дозы. Аналогичные данные о росте повреждений при облучении малыми дозами НПИ по сравнению со спонтанным уровнем, были получены и другими исследователями с помощью различных методов: хромосомного анализа в лимфоцитах периферической крови человека, индукции опухолей, репарации двунитевых разрывов ДНК и др. (Chatterjee, Borak, 2001; Edwards, 2001; Wu et al., 1997).

Оценка радиочувствительности мышей. Как следует из результатов табл. 2, предварительное облучение мышей НПИ в дозах $0.17-30.8 \cdot 10^{-2}$ Гр (0.01 Гр/сут) и в дозах $0.5-16 \cdot 10^{-2}$ Гр (0.004 Гр/сут) с последующим облучением их в дозе 1.5 Гр не приводит к изменению радиочувствительности предоблученных самцов по сравнению с группой контрольных мышей.

**Таблица 1. Количество ПХЭ с МЯ в костном мозге мышей
в зависимости от дозы НПИ**

Доза облучения, *10 ⁻² Гр	Число мышей	Число анализирован. ПХЭ	Число ПХЭ с МЯ	ПХЭ с МЯ, %
Мощность дозы 0.01 Гр/сут				
0	11	15 000	59	0.39±0.02
0.17	10	39 000	253	0.65±0.03*
0.31	10	45 000	297	0.66±0.04*
0.5	10	35 000	303	0.87±0.02**
1.1	5	25 000	173	0.69±0.08*
9.7	15	52 500	313	0.60±0.05*
15	10	55 000	372	0.68±0.05*
20.4	31	133 500	1 071	0.80±0.07*
30.8	21	57 000	474	0.83±0.05**
10 (⁶⁰ Co)	10	20 300	133	0.66±0.04*
Мощность дозы 0.05 Гр/сут				
50 (⁶⁰ Co)	10	20 295	173	0.85±0.06*
Мощность дозы 0.004 Гр/сут				
0.5	5	15 000	97	0.65±0.02*
2	5	20 000	137	0.69±0.03*
5	5	15 000	77	0.51±0.07
9	6	24 000	136	0.57±0.05
16	10	40 000	277	0.69±0.06*

*p≤0.05 по сравнению с группой необлученных мышей

**p≤0.01 по сравнению с группой необлученных мышей

Исследование способности мышей к индукции РАО. Как следует из результатов **табл. 3**, предварительное облучение мышей НПИ с дополнительным их облучением по схеме РАО (0.1 Гр + 1.5 Гр рентгеновского излучения) не приводит к уменьшению количества цитогенетических повреждений по сравнению с группой мышей, облученной только дозой 1.5 Гр. То есть адаптивный ответ не индуцируется, в отличие от мышей, облученных аналогичными дозами при сходной мощности низкоинтенсивного γ - излучения. Эти результаты свидетельствуют о более тяжелых генетических последствиях низких доз исследуемого вида излучения по сравнению с γ - излучением.

Изучение комбинированного действия НПИ и адьювантов. Как видно из результатов табл. 4, облучение мышей НПИ в дозе 0.2 и 0.3 Гр (0.01 Гр/сут), а также 0.16 Гр (0.004 Гр/сут) в присутствии адьювантов приводит к увеличению количества радиационно-индуцированных повреждений в клетках костного мозга, однако не влияет на радиочувствительность к дополнительному облучению в дозе 1.5 Гр и способность к индукции РАО.

Таблица 2. Количество ПХЭ с МЯ в костном мозге мышей, облученных НПИ и последующим излучением в дозе 1.5 Гр

Доза облучения НПИ, *10 ⁻² Гр	Число мышей	Число анализир. ПХЭ	Число ПХЭ с МЯ	ПХЭ с МЯ, %
Мощность дозы 0.01 Гр/сут				
0.17 + 150	10	44 000	3 142	7.14±0.28
0.31 + 150	10	44 000	2 759	6.27±0.38
0.5 + 150	10	40 000	3 303	8.26±0.43*
1.1 + 150	5	25 000	1 910	7.64±0.26*
9.7 + 150	15	59 500	3 793	6.37±0.26
15 + 150	5	30 000	2 595	8.65±0.32*
20.4 + 150	21	76 600	4 999	6.53±0.16
30.8 + 150	15	56 000	3 126	5.58±0.18*
Мощность дозы 0.004 Гр/сут				
0.5 + 150	5	15 000	1 029	6.86±0.40
2 + 150	5	15 000	855	5.70±0.24*
5 + 150	5	15 000	800	5.33±0.14*
9 + 150	5	18 000	1 309	7.27±0.41*
16 + 150	5	15 000	1 042	6.95±0.53
Мощность дозы 1 Гр/мин				
150	54	176 000	11 906	6.76±0.51

Оценка относительной массы тимуса. Поскольку тимус, наряду с костным мозгом, является важным кроветворным органом с активно пролиферирующей тканью, было решено проверить наличие РАО у мышей и в этом органе. Как видно из рис. 1, облучение самцов НПИ в дозах 0.1-20*10⁻² Гр (0.01 Гр/сут) не влияет на восстановление относительной массы тимуса в группе мышей, облученных по схеме РАО, в отличие от контрольной группы. Величину относи-

тельной массы тимуса высчитывали как индекс отношения среднего веса тимуса группы на средний вес мышцы в группе.

Таблица 3. Количество ПХЭ с МЯ в костном мозге мышей, облученных НПИ и хроническим излучением Co^{60} с последующим облучением их по схеме РАО

Доза облучения, * 10^{-2} Гр	Число мышей	Число анализир. ПХЭ	Число ПХЭ с МЯ	ПХЭ с МЯ, %
10 + 150 (X-лучей)	5	12 800	514	4.02±0.40*
10 + 10 + 150 (X-лучей)	5	17 000	676	3.98±0.67*
10 (^{60}Co) + 150	5	9 870	378	3.83±0.30*
50 (^{60}Co) + 150	5	10 059	269	2.67±0.38*
150 (X-лучей)	10	31 000	1 951	6.29±0.45
0.17 + 10 + 150	9	40 000	2 638	6.60±0.31
0.25 + 10 + 150	5	24 000	1 197	4.99±0.02*
0.36 + 10 + 150	5	24 500	1 434	5.85±0.25*
0.5 + 10 + 150	5	20 000	1 297	6.49±0.02
1.1 + 10 + 150	5	20 000	1 425	7.13±0.28*
9.7 + 10 + 150	5	19 500	1 022	5.24±0.28*
15 + 10 + 150	5	30 000	2 235	7.45±0.34*
20.4 + 10 + 150	10	54 750	3 683	6.73±0.27
30.8 + 10 + 150	5	20 000	1 111	5.56±0.25*

Рис. 1 Оценка относительной массы тимуса у мышей, облученных НПИ в дозах 0.1-20* 10^{-2} Гр и дополнительно облученных по схеме РАО

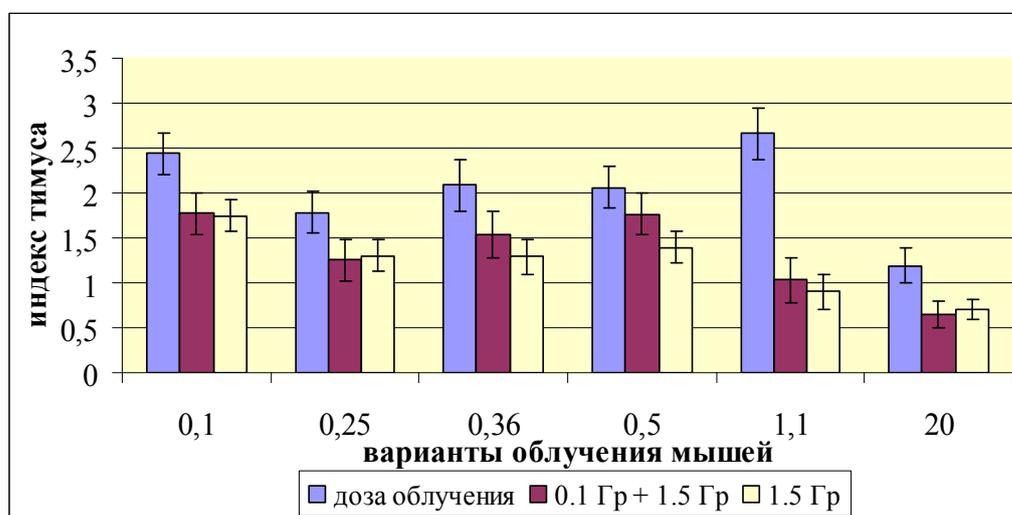


Таблица 4. Количество ПХЭ с МЯ в костном мозге мышей, облученных НПИ в присутствии адьювантов и последующим излучением в дозе 1.5 Гр или по схеме РАО

Доза облучения, Гр	Число мышей	Число анализир. ПХЭ	Число ПХЭ с МЯ	ПХЭ с МЯ, %
Мощность дозы 0.01 Гр/сут				
0	5	15 000	59	0.39±0.02
0.15 + дибазол	5	30 000	177	0.59±0.05**
0.15 + дибазол + 0.1 + 1.5	5	30 000	2 235	7.45±0.42
0.15 + дибазол + 1.5	5	30 000	2 814	9.38±0.65*
0.20 + дибазол	5	25 000	203	0.81±0.02**
0.20 + дибазол + 0.1 + 1.5	5	30 000	2 185	7.28±0.25
0.20 + дибазол + 1.5	5	30 000	2 320	7.73±0.50
0.20 + CaCl ₂	5	30 000	285	0.95±0.06**
0.20 + CaCl ₂ + 0.1 + 1.5	5	30 000	2 280	7.60±0.32
0.20 + CaCl ₂ + 1.5	5	30 000	2 480	8.27±0.18*
0.30 + CaCl ₂	5	12 000	79	0.66±0.03**
0.30 + CaCl ₂ + 0.1 + 1.5	5	19 000	1 150	6.05±0.15*
0.30 + CaCl ₂ + 1.5	5	18 000	1 076	5.98±0.24*
Мощность дозы 0.004 Гр/сут				
0.16 + дибазол	5	15 000	85	0.57±0.04
0.16 + дибазол + 0.1 + 1.5	5	15 000	988	6.59±0.28*
0.16 + дибазол + 1.5	5	15 000	1 395	6.65±0.53*
Мощность дозы 1 Гр/мин				
1.5	10	16 800	1 250	7.44±0.50

**p≤0.01 по сравнению с необлученной группой мышей

Изучение скорости роста опухоли. Из рис. 2 видно, что предоблучение мышей НПИ в дозе $0.25 \cdot 10^{-2}$ Гр (0.01 Гр/сут) уменьшает средний размер опухоли по сравнению с таковым у необлученных мышей, что совпадает с эффектом у мышей в группе положительного контроля. Предоблучение мышей в дозе 0.3 Гр не приводит к достоверному отличию скорости роста опухоли от контрольных животных, в то время как облучение в этой дозе в присутствии хлористого кальция значительно увеличивает средний размер опухоли (рис. 3). Предоблу-

чение самцов в дозе 0.16 Гр (0.004 Гр/сут) как в присутствии, так и отсутствие дибазола также приводит к увеличению среднего размера опухоли.

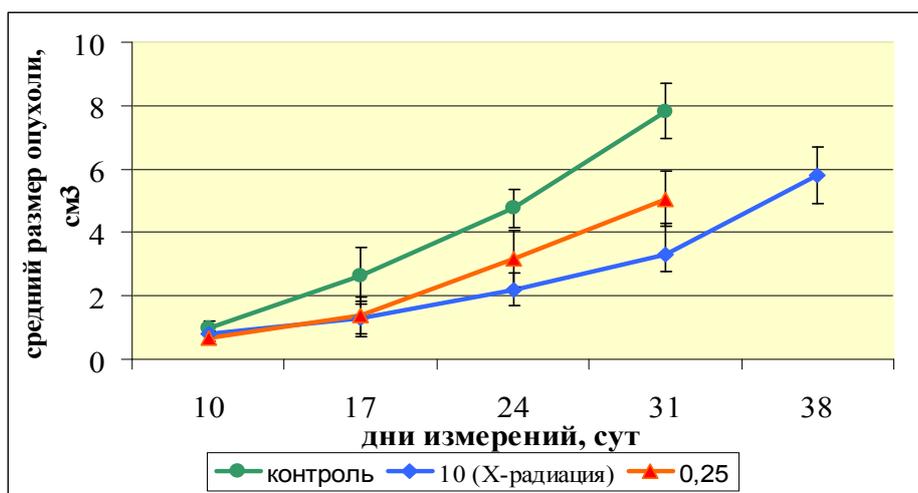
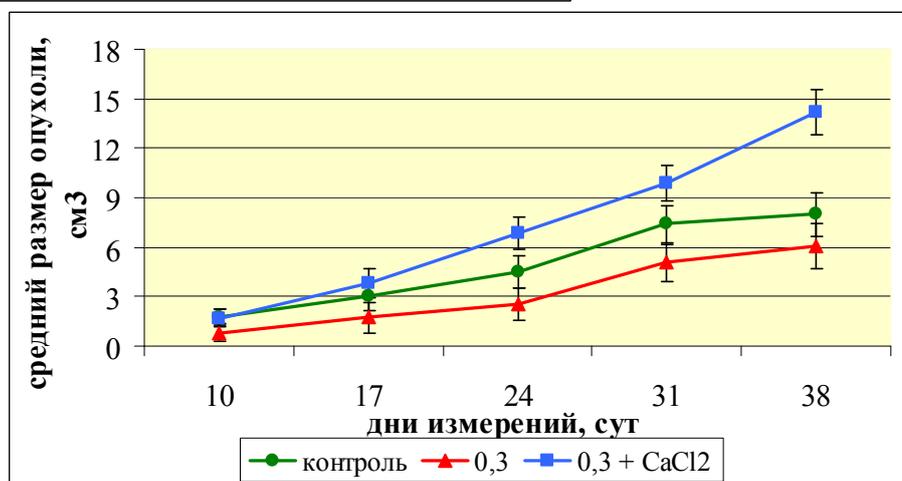


Рис. 2 Динамика роста карциномы Эрлиха у мышей, облученных НПИ, и мышей, облученных острым рентгеновским излучением

Рис. 3 Динамика роста карциномы Эрлиха у мышей, облученных НПИ в присутствии хлористого кальция



Изучение генетической нестабильности в первом поколении мышей (F₁).

В F₁ поколении от самцов, облученных НПИ в дозах 0.1-30.8*10⁻² Гр (0.01 Гр/сут), а также в дозах 0.5 и 16*10⁻² Гр (0.004 Гр/сут) не наблюдается увеличения количества спонтанных цитогенетических повреждений по сравнению со спонтанным фоном потомков необлученных родителей, и как у них, не наблюдается рост количества повреждений с увеличением дозы облучения. У этих потомков не наблюдается изменения радиочувствительности и индукции РАО в отличие от потомков необлученных родителей.

Результаты табл. 5 демонстрируют, что у потомков самцов, облученных НПИ в дозе 0.2 Гр (0.01 Гр/сут) в присутствии дибазола, не наблюдается изменения спонтанного фона и радиочувствительности по сравнению с потомками от необлученных самцов и отсутствует способность к индукции РАО, в то время как у потомков самцов, облученных в дозе 0.16 Гр (0.004 Гр/сут) в присутствии дибазола, наблюдается индукция адаптивного ответа.

Таблица 5. Количество ПХЭ с МЯ в костном мозге F₁ поколения от самцов, облученных НПИ в присутствии адьювантов, при последующем облучении потомков в дозе 1.5 Гр или по схеме РАО

Доза облучения отцов, Гр	Облучение потомков, X-лучи	Число мышей	Число анализ. ПХЭ	Число ПХЭ с МЯ	ПХЭ с МЯ, %
Мощность дозы 0.01 Гр/сут					
0.2	спонт фон	5	15 000	78	0.52±0.06
0.2 + дибазол	спонт фон	5	15 000	51	0.34±0.05
0.2 + дибазол	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	20 000	1 465	7.33±0.32*
0.2 + дибазол	1.5 Гр	5	20 000	1 678	8.39±0.40
0.2 + CaCl ₂	спонт фон	5	10 000	60	0.60±0.08**
0.2 + CaCl ₂	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	20 000	1 391	6.96±0.22*
0.2 + CaCl ₂	1.5 Гр	5	20 000	1 731	8.66±0.54
Мощность дозы 0.004 Гр/сут					
0.16	спонт фон	5	15 000	87	0.58±0.06**
0.16 + дибазол	спонт фон	5	15 000	85	0.57±0.03**
0.16 + дибазол	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	15 000	945	6.30±0.51*
0.16 + дибазол	1.5 Гр	5	15 000	1 395	9.30±0.60*
0	0	20	50 000	170	0.34±0.07
0	0.1 Гр + 1.5 Гр	10	30 000	1 256	4.19±0.35*
0	1.5 Гр	5	13 400	1 099	8.20±0.50

**p≤0.01 по сравнению с необлученной группой мышей

При исследовании влияния облучения самцов НПИ в присутствии и отсутствии адьювантов на относительный вес тимуса у их потомков было обнаружено отсутствие восстановления относительной массы после дополнительного облучения по схеме адаптивного ответа.

Результаты, представленные на **рис. 4**, демонстрируют, что в первом поколении мышей самцов, облученных в дозах 0.36 и 1.1*10⁻² Гр (0.01 Гр/сут), средний размер опухоли уменьшается в то время как у потомков самцов, облученных в дозе 0.2 Гр (0.01 Гр/сут) как в присутствии, так и отсутствии адьювантов, средний размер опухоли увеличивается по сравнению с потомками от необлученных мышей (**рис. 5**).

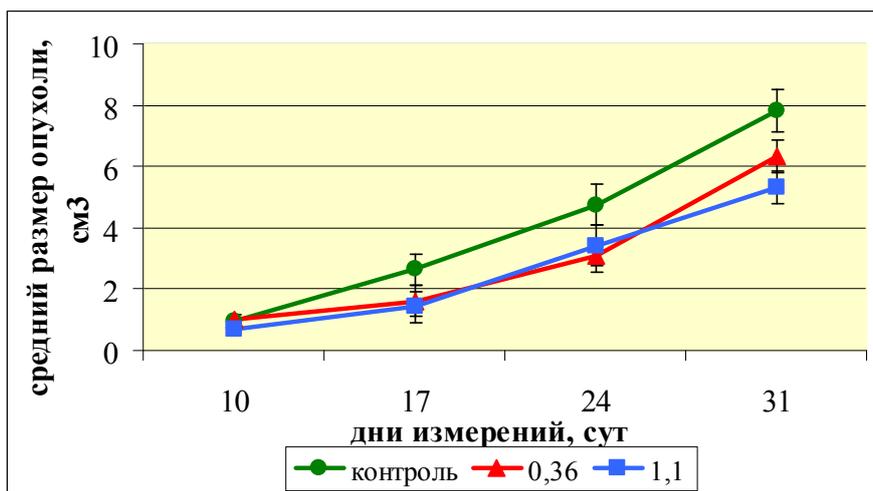
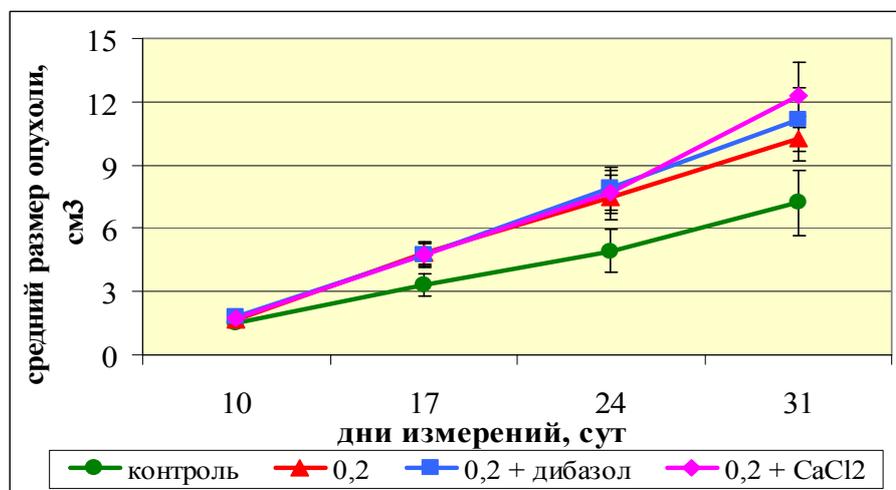


Рис. 4 Динамика роста карциномы Эрлиха в F₁ поколении от самцов, облученных НПИ

Рис. 5 Динамика роста карциномы Эрлиха в F₁ поколении от самцов, облученных НПИ в присутствии адьювантов



Результаты проведенного исследования подтвердили ряд литературных данных, что облучение родителей ионизирующим излучением в зависимости от дозы может влиять на предрасположенность потомства к раку (Воробцова и др., 1993; Nomura, 1982).

Изучение влияния НПИ на количество цитогенетических повреждений у потомков, зачатых на разных стадиях сперматогенеза. В связи с тем, что в литературе нет единого мнения о том, на какой стадии сперматогенеза наиболее эффективно происходит передача нестабильности генома от облученных самцов потомству, исследовалась возможность передачи РИНГ потомству, зачатому на разных сроках после облучения самцов, для чего через 2 и 6 недель после окончания облучения самцы были спарены с необлученными самками. Срок 15 суток был выбран с учетом того, что часть этого времени приходится на стадию сперматид, которые затем участвуют в оплодотворении яйцеклеток (Searle, 1974), в то время как срок 6 недель соответствует стадии A_S-сперматогониев.

Как следует из результатов **табл. 6**, в F_1 поколении самцов, облученных в дозах 0.1 и $1.1 \cdot 10^{-2}$ Гр (0.01 Гр/сут) НПИ, уровень спонтанных повреждений, радиочувствительность и способность к индукции РАО в клетках костного мозга и тимуса не зависят от стадии сперматогенеза, на которой производилось спаривание.

Таблица 6. Количество ПХЭ с МЯ в костном мозге мышей F_1 поколения, зачатого от облученных НПИ самцов на разных сроках сперматогенеза, при последующем облучении потомков в дозе 1.5 Гр или по схеме РАО

Доза облучения отцов, $\cdot 10^{-2}$ Гр	Облучение потомков, X-лучи	Число мышей	Число анализир. ПХЭ	Число ПХЭ с МЯ	ПХЭ с МЯ, %
0	спонт ур	10	30 000	153	0.51±0.17
0	1.5 Гр	5	10 320	640	6.20±0.39
0.1 (2 нед)	спонт ур	10	15 000	66	0.44±0.05
0.1 (2 нед)	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	14 000	942	6.73±0.18*
0.1 (2 нед)	1.5 Гр	5	15 000	956	6.37±0.22
0.1 (6 нед)	спонт ур	5	25 000	131	0.52±0.03
0.1 (6 нед)	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	25 000	1 516	6.06±0.22
0.1 (6 нед)	1.5 Гр	5	25 000	1 773	7.09±0.32*
1.1 (2 нед)	спонт ур	5	13 000	76	0.58±0.03
1.1 (2 нед)	0.1 Гр + 1.5 Гр	6	16 000	1 311	8.19±0.36*
1.1 (2 нед)	1.5 Гр	4	12 000	914	7.62±0.50*
1.1 (6 нед)	спонт ур	5	25 000	138	0.55±0.04
1.1 (6 нед)	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	25 000	1 267	5.07±0.51*
1.1 (6 нед)	1.5 Гр	5	25 000	1 323	5.29±0.32*

Результаты проведенных исследований дополнили имеющиеся в литературе противоречивые данные о передаче РИНГ потомкам, зачатым на разных стадиях сперматогенеза облученных самцов, что, вероятно, может быть объяснено недостаточной чувствительностью применяемых методов исследования, а также разными условиями, в которых происходило облучение и разными временными интервалами между облучением родителей и появлением потомства (Dubrova et al., 1996).

Изучение генетической нестабильности во втором поколении мышей (F₂).

В F₂ поколении от самцов, облученных НПИ в дозах 0.1-30.8*10⁻² Гр (0.01 Гр/сут) и 0.5 и 16*10⁻² Гр (0.004 Гр/сут), также как в F₁, не наблюдается изменение уровней радиочувствительности и спонтанных цитогенетических повреждений по сравнению с таковыми у потомков от необлученных родителей.

Однако в отличие от F₁, в F₂ поколении мышей от самцов, облученных в дозах 0.1, 0.36 и 1.1*10⁻² Гр (0.01 Гр/сут), а также 0.5*10⁻² Гр (0.004 Гр/сут), наблюдается индукция адаптивного ответа в клетках костного мозга, в то время как при более высоких дозах адаптивный ответ отсутствует (табл. 7).

Таблица 7. Количество ПХЭ с МЯ в костном мозге мышей F₂ поколения от облученных НПИ самцов при последующем облучении потомков по схеме РАО

Доза облучения отцов, *10 ⁻² Гр	Облучение потомков, X-лучи	Число мышей	Число анализир. ПХЭ	Число ПХЭ с МЯ	ПХЭ с МЯ, %
Мощность дозы 0.01 Гр/сут					
0.1	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	20 000	898	4.49±0.18*
0.36	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	20 000	1 004	5.02±0.25*
1.1	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	20 000	1 068	5.34±0.34*
9.7	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	10 000	597	5.97±0.22*
20.4	0.1 Гр + 1.5 Гр	15	35 000	2 060	5.89±0.32*
30.8	0.1 Гр + 1.5 Гр	10	40 000	2 939	7.35±0.15
Мощность дозы 0.004 Гр/сут					
0.5	0.1 Гр + 1.5 Гр	4	15 000	610	4.07±0.17*
16	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	15 000	1 235	8.23±0.56*
0	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	5 000	264	5.28±0.08*
0	1.5 Гр	10	16 800	1 250	7.44±0.50

Результаты **табл. 8** демонстрируют, что в F₂ поколении от самцов, облученных НПИ в дозах 0.2 Гр (0.01 Гр/сут) и 0.16 Гр (0.004 Гр/сут) в присутствии адьювантов, уровни спонтанных повреждений и радиочувствительности не отличаются от таковых у потомков необлученных мышей, и выявляется индукция адаптивного ответа в клетках костного мозга.

Было обнаружено, что в F₂ поколении мышей не происходит восстановления относительной массы тимуса после дополнительного облучения по схеме РАО, также как в F₁ поколении мышей и у самих облученных родителей.

В F₂ поколении от самцов, облученных в дозах 0.1-20*10⁻² Гр (0.01 Гр/сут) и 0.2 Гр в присутствии адьювантов, не наблюдается значимого изменения среднего размера опухоли по сравнению с потомками необлученных мышей.

Таблица 8. Количество ПХЭ с МЯ в костном мозге мышей F₂ поколения от облученных НПИ в присутствии адьювантов самцов при последующем облучении потомков в дозе 1.5 Гр или по схеме РАО

Доза облучения отцов, Гр	Облучение потомков, X-лучи	Число мышей	Число анализир. ПХЭ	Число ПХЭ с МЯ	ПХЭ с МЯ, %
Мощность дозы 0.01 Гр/сут					
0	1.5 Гр	5	11 727	869	7.41±0.57
0.2	спонт фон	10	25 000	64	0.26±0.02
0.2 + дибазол	спонт фон	5	10 000	36	0.36±0.02
0.2 + дибазол	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	10 000	427	4.27±0.22*
0.2 + дибазол	1.5 Гр	5	10 000	620	6.20±0.35*
0.2 + CaCl ₂	спонт фон	5	10 000	35	0.35±0.07
0.2 + CaCl ₂	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	10 000	492	4.92±0.15*
0.2 + CaCl ₂	1.5 Гр	5	10 000	654	6.54±0.26*
Мощность дозы 0.004 Гр/сут					
0.16 + дибазол	спонт фон	4	12 000	18	0.15±0.04
0.16 + дибазол	0.1 Гр + 1.5 Гр	5	20 000	1 714	8.57±0.23*
0.16 + дибазол	1.5 Гр	5	20 000	2 046	10.23±0.42*

ВЫВОДЫ

1) Установлено, что при облучении мышей в дозах 0.17-30.8*10⁻² Гр (0.01 Гр/сут) и 0.5-16*10⁻² Гр (0.004 Гр/сут) НПИ наблюдается увеличение уровня цитогенетических повреждений по сравнению со спонтанным фоном необлученных мышей, не происходит значимого увеличения количества повреждений от дозы, а радиочувствительность предоблученных мышей не отличается от таковой у контрольных животных.

2) Установлено отсутствие РАО по схеме 0.1 Гр + 1.5 Гр в клетках костного мозга и тимуса у мышей, предоблученных малыми дозами НПИ при обеих исследованных мощностях как при действии адьювантов, так и в их отсутствии.

3) Показано, что динамика роста карциномы Эрлиха у мышей, облученных НПИ, зависит от величины дозы, а комбинированное действие облучения и адью-

ювантов приводит к значимому увеличению среднего размера опухоли по сравнению со средним размером опухоли у необлученных мышей.

4) Выявлено, что в F_1 поколении от самцов, облученных малыми дозами НПИ при обеих мощностях доз как в присутствии, так и отсутствие иммуномодуляторов, не наблюдается увеличения количества спонтанных цитогенетических повреждений, изменения радиочувствительности и способности к индукции РАО в клетках костного мозга и тимуса, по сравнению с потомками необлученных родителей, причем вышеперечисленные эффекты не зависят от стадии сперматогенеза, на которой производилось спаривание. Однако у потомков самцов, облученных в дозе 0.16 Гр в присутствии дибазола, наблюдается индукция адаптивного ответа в клетках костного мозга.

Показано, что динамика роста карциномы Эрлиха в F_1 поколении от самцов, облученных НПИ в отсутствие адьювантов, зависит от дозы, а при комбинированном действии с адьювантами происходит значимое увеличение среднего размера опухоли по сравнению с потомками необлученных мышей.

5) Выявлено, что в F_2 поколении от самцов, облученных малыми дозами НПИ при обеих мощностях доз, как и в F_1 , не наблюдается изменение уровня спонтанных цитогенетических повреждений, радиочувствительности и способности к индукции РАО в тимусе по сравнению с потомками необлученных родителей. Однако у этих мышей наблюдается индукция РАО в клетках костного мозга как при действии адьювантов, так и в их отсутствии.

В F_2 поколении от мышей, облученных малыми дозами НПИ как при действии адьювантов, так и в их отсутствии, не наблюдается значимого изменения среднего размера опухоли по сравнению с таковым у потомков необлученных мышей.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. S.S. Sorokina, S.I. Zaichkina, O.M. Rozanova, G.F. Aptikaeva, A.Kh. Akhmadieva, E.N. Smirnova, S.P. Romanchenko, O.A. Vakhrusheva, A.R. Dyukina and V.N. Peleshko. Delayed effects of chronic low-dose high linear energy transfer (LET) radiation on mice *in vivo*. J. Radiation Protection Dosimetry. 2010, P. 1–6.

2. S.I. Zaichkina, O.M. Rozanova, G.F. Aptikaeva, A.Kh. Akhmadieva, E.N. Smirnova, S.P. Romanchenko, O.A. Vakhrusheva, S.S. Sorokina, A.R. Dyukina. Adaptive response and genetic instability induced by a low-dose rate radiation simulating the high-altitude flight conditions on mice *in vivo*. Int. J. Low Radiation, V. 6, № 1, 2009, P. 28-36.

3. С.И. Заичкина, О.М. Розанова, А.Х. Ахмадиева, Г.Ф. Аптикаева, **С.С. Сорокина**, Е.Н. Смирнова, С.П. Романченко, О.А. Вахрушева. Изучение генетической нестабильности у потомков мышей, облученных низкоинтенсивным излучением с высокой линейной потерей энергии. Радиационная биология. Радиоэкология. 2009, Т. 49, № 1, С. 55-59.

4. С.И. Заичкина, О.М. Розанова, А.Х. Ахмадиева, Г.Ф. Аптикаева, Е.Н. Смирнова, **С.С. Сорокина**, С.П. Романченко, О.А. Вахрушева, В.Н. Пелешко. Экспериментальное исследование особенностей действия малых доз излучений с высокими значениями линейной передачи энергии на мышах. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2008, Т. 42, № 1, С. 20-22.

5. С.И. Заичкина, О.М. Розанова, А.Х. Ахмадиева, Г.Ф. Аптикаева, Е.Н. Смирнова, С.П. Романченко, О.А. Вахрушева, **С.С. Сорокина**, В.Н. Пелешко. Изучение особенностей действия малых доз низкоинтенсивного излучения, моделирующего компонентный и спектральный состав радиационного поля, формирующегося в атмосфере на высоте 10-30 км, на мышах *in vivo*. Радиационная биология. Радиоэкология. 2007, Т. 47, № 5, С. 589-592.

Список материалов в сборниках научных конференций

1. **S.S. Sorokina**, S.I. Zaichkina, O.M. Rozanova, S.P. Romanchenko, G.F. Aptikaeva, H.N. Smirnova, V.E. Balakin, H. Muller. Influence of low dosed different physical and chemical agents on the cytogenetic adaptive response induction and the solid tumor growth in mice. Third International Conference, Dedicated to N.W. Timofeeff-Ressovsky «Modern problems of genetics, radiobiology, radioecology and evolution», Third readings after V.I. Korogodin and V.A. Shevchenko, NATO Advanced Research Workshop “Radiobiological issues pertaining to environmental security and ecoterrorism” “Abstracts. Papers by young scientists”. 9-13 October 2010, Alushta. P. 200-204.

2. С.И. Заичкина, О.М. Розанова, **С.С. Сорокина**, С.П. Романченко, Е.Н. Смирнова. Влияние малых доз различных физических и химических агентов на индукцию перекрестного адаптивного ответа и скорость роста солидной опухоли у мышей *in vivo*. Сб. мат. III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика–2010» (Москва, 21-25 июня 2010 г.). V. 1, P. 449-452.

3. **Sorokina S.**, Zaichkina S., Rozanova O., Aptikaeva G., Smirnova H., Romanchenko S., Dyukina A., Peleshko V. Induction of adaptive response and genomic instability in mice by bendazol and chronic high-LET radiation. Proceedings of 37th Annual Meeting of the European Radiation Research Society. 26-29 August 2009, Prague. P. 79-82.

4. Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Dyukina A.R., Maltseva V.N., Aptikaeva G.F., **Sorokina S.S.**, Romanchenko S.P. and Muller H. Investigation of the combined action of in-

frared light modulated by 101 Hz and X-rays on the cytogenetic damage and the production of reactive oxygen species in mice *in vivo*. P. 174-176. Сб. мат. 6-й национальной научно-практической конференции с межд. уч. «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека» (Смоленск. 14-18 сентября, 2009 г.) – 183 с.

5. Sorokina S.S., Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Aptikaeva G.F., Akhmadieva A.Kh., Smirnova E.N., Romanchenko S.P., Vakhrusheva O.A., Dyukina A.R., Peleshko V.N. Low-dose-rate high-let radiation induces adaptive response and genetic instability in mice *in vivo*. – P.101-105. Сб. мат. межд. конференции «Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение среды» (Сыктывкар, Республика Коми, Россия, 28 сентября-1 октября 2009 г.). – 416 с.

6. Сорокина С.С., Заичкина С.И., Розанова О.М., Аптикаева Г.Ф., Ахмадиева А.Х., Смирнова Е.Н., Романченко С.П., Пелешко В.Н. Действие малых доз излучений, моделирующих радиационные нагрузки в условиях авиационных и космических полетов, на мышах *in vivo*. - С. 292-300. Сб. мат. докл. 2-й межд. конференции «Человек и электромагнитные поля». 2008, 606с.

7. Заичкина С.И., Розанова О.М., Ахмадиева А.Х., Аптикаева Г.Ф., Смирнова Е.Н., Сорокина С.С., Романченко С.П., Вахрушева О.А., Пелешко В.Н. Особенности действия малых доз излучений, моделирующих радиационное поле в условиях авиационных и космических полетов, на мышах *in vivo*. - С. 242-246. Сб. мат. III Межд. симпозиума «Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии». 24-28 января 2007, Москва-Дубна, Россия.

СПИСОК ТЕЗИСОВ

1. Заичкина С.И., Розанова О.М., Аптикаева Г.Ф., Ахмадиева А.Х., Смирнова Е.Н., Романченко С.П., Сорокина С.С., Вахрушева О.А., Пелешко В.Н. Effect of low-dose rate radiation simulating high-altitude flight conditions. studies on mice *in vivo*. Межд. междисциплинарный симпозиум "От Экспериментальной Биологии к Превентивной и Интегративной Медицине". 17-27 сентября 2006, Судак, Украина. С. 27-29.

2. Сорокина С.С., Заичкина С.И., Розанова О.М., Ахмадиева А.Х., Аптикаева Г.Ф., Смирнова Е.Н., Романченко С.П., Пелешко В.Н. Действие малых доз излучений, моделирующих радиационные нагрузки в условиях авиационных и космических полетов, на мышах *in vivo*. II Межд. конференция «Человек и электромагнитные поля». 28 мая – 1 июня 2007, Саров, Россия. С. 76-77.

3. Сорокина С.С., Заичкина С.И., Розанова О.М., Ахмадиева А.Х., Аптикаева Г.Ф., Смирнова Е.Н., Романченко С.П., Вахрушева О.А., Пелешко В.Н., Балакин В.Е. Особенности действия малых доз излучений, моделирующих радиационное поле в условиях авиационных и космических полетов, на мышах *in vivo*. III Международный

симпозиум «Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии». 24-28 января 2007, Москва-Дубна, Россия.

4. Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Aptikaeva G.F., Akhmadieva A.Kh., Smirnova E.N., Romanchenko S.P., Vakhrusheva O.A., **Sorokina S.S.**, Dyukina A.R. Adaptive response and genetic instability induced by a low-dose rate radiation simulating the high-altitude flight conditions on mice *in vivo*. Abstracts book of 6th Lowrad Int. Conference on Low Dose Radiation Effects on Human Health and Environment. 18-20 October 2007, Budapest. P. 128.

5. **Сорокина С.С.**, Дюкина А.Р. Моделирование радиационных нагрузок в условиях авиационных и космических полетов на мышах *in vivo*. 11-ая Международная Пущинская школа – конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века». 29 октября – 2 ноября 2007, Пущино, Россия. С. 134.

6. С.И. Заичкина, О.М. Розанова, А.Х. Ахмадиева, Г.Ф. Аптикаева, Е.Н. Смирнова, О.А. Вахрушева, **С.С. Сорокина**, С.П. Романченко. Генетические последствия действия низкоинтенсивного излучения, моделирующего радиационные нагрузки в условиях авиационных полетов в атмосфере на высоте 10 км, у мышей *in vivo*. Российская научная конференция «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиологии». 29-30 мая 2008, СПб., Россия. С. 128.

7. **Сорокина С.С.**, Заичкина С.И., Розанова О.М., Ахмадиева А.Х., Аптикаева Г.Ф., Смирнова Е.Н., Романченко С.П., Вахрушева О.А., Дюкина А.Р. Оценка цитогенетического действия радиационного поля, моделирующего условия авиационных полетов, на мышах *in vivo*. II СПб. Межд. Экол. Форум «Окружающая среда и здоровье человека». 1-4 июля 2008, СПб., Россия. С. 206.

8. **Sorokina S.S.**, Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Aptikaeva G.F., Akhmadieva A.Kh., Smirnova E.N., Romanchenko S.P., Vakhrusheva O.A., Dyukina A.R. Cytogenetic adaptive response and genetic instability induced by low-dose rate high-LET radiation in mice. The 36th annual meeting of the ERRS. 1-4 September 2008, Tours, France. P. 111.

9. **Сорокина С.С.**, Дюкина А.Р. Оценка цитогенетического действия малых доз низкоинтенсивного излучения с высокой линейной потерей энергии. 12-тая Международная Пущинская школа – конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века». 10-14 ноября 2008, Пущино, Россия. С. 186-187.

10. Дюкина А.Р., Заичкина С.И., Розанова О.М., Ахмадиева А.Х., Аптикаева Г.Ф., Романченко С.П., **Сорокина С.С.**, Мюллер Х. Инфракрасный свет, модулированный частотой 101 Гц, индуцирует цитогенетический адаптивный ответ в костном мозге мышей *in vivo*. 12-тая Международная Пущинская школа – конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века». 10-14 ноября 2008, Пущино, Россия. С. 127.

11. Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Aptikaeva G.F., Akhmadieva A.Kh., **Sorokina S.S.**, Smirnova E.N., Romanchenko S.P., Vakhrusheva O.A., Dyukina A.R., Peleshko V.N.,

Balakin V.E. Cytogenetic effects of low-dose-rate radiation simulating the high-altitude flight conditions on mice *in vivo*. Lowrad 2008 – 7th Int. Meeting on the Effects of Low Doses of Radiation in Biological Systems: New Perspectives on Human Exposure. 27-29 November 2008, Lisbon, Portugal. P. 163.

12. С.И. Заичкина, О.М. Розанова, А.Р. Дюкина, А.Х. Ахмадиева, Г.Ф. Аптикаева, С.П. Романченко, **С.С. Сорокина**, Х. Мюллер. Влияние предоблучения мышей инфракрасным светом, модулированным частотой 101 Гц, на уровень цитогенетических повреждений в костном мозге, массу тимусов и скорость роста карциномы Эрлиха. V Межд. конгресс «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». 29 июня – 3 июля 2009, СПб., Россия.

13. **Sorokina S.**, Zaichkina S., Rozanova O., Aptikaeva G., Smirnova H., Romanchenko S., Dyukina A., Shemyakov A. Induction of adaptive response and genetic instability in mice by bendazole and chronic high-LET radiation. The 37th annual meeting of the ERRS. 26-29 August 2009, Prague, Czech Republic. P. 180.

14. **Сорокина С.С.**, Дюкина А.Р., Вахрушева О.А. Изучение сочетанного действия дибазола и малых доз хронического плотноионизирующего излучения на мышах. 13-тая Межд. Пущинская школа – конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века». 28 сентября - 2 октября 2009, Пущино. С. 147.

15. А.Р. Дюкина, С.И. Заичкина, О.М. Розанова, В.Н. Мальцева, **С.С. Сорокина**, С.П. Романченко. Изучение горметического действия инфракрасного света на мышах *in vivo*. 13-тая Межд. Пущинская школа – конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века». 28 сентября - 2 октября 2009, Пущино. С. 101-102.

16. **Sorokina S.S.**, Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Aptikaeva G.F., Akhmadieva A.Kh., Smirnova E.N., Romanchenko S.P., Vakhrusheva O.A., Dyukina A.R., Peleshko V.N. Delayed effects of chronic low-dose high-let radiation on mice *in vivo*. MICROS 2009: 15th International Symposium on Microdosimetry. An Interdisciplinary Meeting on Ionising Radiation Quality, Molecular Mechanisms, Cellular Effects, and Their Consequences for Low Level Risk Assessment and Radiation Therapy. 25-30 October 2009, Verona, Italy.

17. S.I. Zaichkina, O.M. Rozanova, A.R. Dyukina, S.P. Romanchenko, **S.S. Sorokina**, A.E. Shemyakov, G.F. Aptikaeva, H.N. Smirnova, V.E. Balakin, H. Muller. Influence of low doses of different physical and chemical agents on the induction of cytogenetic adaptive response and the growth of solid tumor in mice *in vivo*. The 2nd International Conference Medical Radiations: Research and Applications. 7-9 April 2010, Marrakech–Morocco.

18. **Sorokina S.S.**, Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Dyukina A.R., Romanchenko S.P., Aptikaeva G.F., Smirnova H.N., Vakhrusheva O.A. Cross-adaptation as the way to the enhance of organism protective responses *in vivo*. The 38th annual meeting of the European Radiation Research Society. 5-9 September 2010, Stockholm, Sweden.