

აკად. გრ. მუხამის სახ. ჰემატოლოგიისა და  
ტრანსფუზიოლოგიის ს/კ ინსტიტუტი

მარინე ანთელავა

ადამიანის ორგანიზმზე მუტაგენების ზემოქმედების  
გამოვლენა ციტოგენეტიკური მეთოდების  
გამოყენებით

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო  
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

03.00.15 – „გენეტიკა“

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი ა. ზედგინიძე

2006

## სარჩევი

შესავალი.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა.

1.1 გარემოს მუტაგენები, მათი ზემოქმედება ადამიანზე გენეტიკური დაცვის მექანიზმები – რეპარაცია და აპოპტოზი.

1.2 მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედება ადამიანის ორგანიზმზე.

1.3 მძიმე ლითონები, დარიშხანის ზემოქმედება ადამიანის ორგანიზმზე.

1.4 მუტაგენების ორგანიზმზე ზემოქმედების კვლევის ციტოგენეტიკური მეთოდები.

თავი 2. კვლევის მასალა და მეთოდები.

თავი 3. საკუთარი გამოკვლევები და მათი განხილვა.

3. 1. კალიბრული მრუდის აგება და მიკრობირთვების ფონური მაჩვენებლების განსაზღვრა.

3. 1. 1 სისხლის *in vitro* დასხივებით ინდუცირებული მიკრობირთვების დოზა-პასუხის მრუდის აგება.

3. 1. 2 მიკრობირთვების დონის ფონური მაჩვენებლების შესწავლა.

3. 2 მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედების კვლევა სხვადასხვა ციტოგენეტიკური მეთოდების გამოყენებით.

3. 2. 1 მიკრობირთვების ტესტის გამოყენება ბიოდოზიმეტრიის მიზნით.

3. 2. 2 მიკრობირთვების მაღალი ინდექსის მქონე პირთა დიცენტრული ქრომოსომების კვლევა.

3. 2. 3 აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების კვლევა მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ზემოქმედებისას.

3. 2. 4 მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედების დადგენის მიზნით მიკრობირთვების კვლევა ექსფოლაციურ უჯრედებში.

3. 2. 5 ადამიანის ორგანიზმზე მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ხანგრძლივი ზემოქმედების პირობებში, სხვადასხვა ციტოგენეტიკური კვლევის მეთოდებით კვლევის შედეგების შედარება.

3. 3 მიკრობირთვების კვლევა ქიმიური მუტაგენის (დარიშხანის) ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ბავშვთა ბუკალურ ექსფოლაციურ უჯრედებში.

თავი 4. შეჯამება.

დასკვნები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები.

გამოყენებული ლიტერატურის სია.

### შესავალი

თავისი განვითარების ყველა ეტაპზე კაცობრიობა მჭიდროდ იყო დაკავშირებული გარემოსთან, თუმცა ბიოსფეროზე მავნე ანთროპოგენული ზემოქმედება განსაკუთრებით გაიზარდა მაღალინდუსტრიული საზოგადოების ჩამოყალიბების შემდეგ. სხვადასხვა ქვეყნის მეცნიერთა მონაცემებით ბოლო ათწლეულებში დედამიწის მრავალ რეგიონში საცხოვრებელი გარემო თავისი ტოქსიური და რადიაციული აგრესიულობის მხრივ რადიკალურად შეიცვალა და უკიდურესად განსხვავდება იმ გარემოსგან, რომელშიც ორგანული სამყაროს ევოლუცია მიმდინარეობდა (59, 121, 170). მკვლევარების შეფასებით, ადამიანთა ცალკეული ჯგუფების და ხშირად მთელი პოპულაციების არსებობის თავისებურება გახდა მუდმივი კონტაქტი ეკოლოგიურად სახიფათო ფაქტორებთან, რომლებიც იწვევენ ეკოსისტემის ხარისხობრივ და რაოდენობრივ ცვლილებებს (168, 211, 230). დღეს ამ ცვლილებების ინტენსივობა სცილდება ცოცხალი სისტემების საცხოვრებელი გარემოსადმი შეგუებადობის ზღვარს და პირდაპირ აისახება მოსახლეობის ავადობისა და სიკვდილიანობის სტრუქტურაზე (76, 125, 201, 208).

ადამიანის სასიცოცხლო გარემოში არსებული სახიფათო ფაქტორების მნიშვნელოვანი წილი მუტაგენებზე, ანუ იმ აგენტებზე მოდის, რომლებიც იწვევენ ცვლილებებს ცოცხალი ორგანიზმების უჯრედების გენეტიკურ მასალაში.

სადღეისოდ გარემოში კონსტატირებულია 4,5 მლნ ხელოვნურად სინთეზირებული ნაერთი (131), მაიონებელი რადიაციის ბუნებრივ ფონს კი ცივილიზაციამ, მედიცინაში და ბირთვულ ტექნოლოგიებში გამოყენებული

რადიაქტიური ნივთიერებების სახით, ახალი წყაროები დაუმატა. როგორც მაიონებელი რადიაცია, ასევე ქიმიური ნაერთების უმეტესობა მუტაგენია.

მუტაგენის უშუალო სამიზნე სასქესო ან სომატური უჯრედია. სომატურ უჯრედში განვითარებული მუტაცია შეიძლება გამოსწორდეს რეპარაციის გზით (180), განადგურდეს იმუნური რეაქციით (53) ან აპოპტოზით (123), ან განიცადოს ონკოლოგიური ტრანსფორმაცია და დასაბამი დაუდოს სიმსივნურ პროცესს (85).

ონკოგენეზში მუტაგენების როლის დამადასტურებელი უამრავი მტკიცებულება არსებობს (38, 51, 184, 215).

გარემოში მუტაგენების კონცენტრაციის ზრდის ტემპი იმდენად მაღალია, რომ მეცნიერულ-ტექნიკური პროგრესი და სიტუაციის შეფასებისა თუ გააზრების არსებული საშუალებები მას ვერ ეწევა. უდაოა, რომ დღეს გარემოს მავნე ფაქტორების ზემოქმედების პროფილაქტიკის პრობლემამ სხვა ზოგადსაკაცობრიო პრობლემებთან ერთად ერთერთი პირველი ადგილი დაიკავა. მაიონებელი რადიაცია ძლიერი ფიზიკური მუტაგენია (42, 81, 87, 203). სამხედრო, თუ მშვიდობიანი მიზნებისთვის (მათ შორის სამედიცინო) რადიაქტიური მასალების ფართოდ გამოყენებასთან დაკავშირებულმა დიდი, თუ მცირე მასშტაბის უბედურმა შემთხვევებმა გაზარდა მაიონებელი რადიაციის სხვადასხვა დოზებით დასხივებულ ადამიანთა რიცხვი. იმ კატასტროფებთან ერთად, როდესაც ადგილი აქვს ადამიანთა დიდი დოზებით დასხივებას, სულ უფრო მატულობს ადამიანების მცირე დოზებით ქრონიკულად დასხივების ფაქტები (66, 177).

რადიაციის მაღალი დოზები რამოდენიმე საათსა ან დღეში იძლევა ადვილად იდენტიფიცირებად კლინიკურ სურათს (27, 79, 190). მცირე დოზების (<1Gy) კლინიკური ეფექტი კი მხოლოდ რამოდენიმე ათეული წლის შემდეგ შეიძლება

გამოვლინდეს (3, 105, 147).

გარემოს მავნე ფაქტორებს ფიზიკურ მუტაგენებთან ერთად ქიმიური მუტაგენებიც მიეკუთვნება. მათ შორის, მაღალი გენოტოქსიურობითა და კლასტოგენური ეფექტით ხასიათდებიან მძიმე ლითონები (60, 103, 110, 224), რომლებიც წარმოადგენენ ე. წ. პრიორიტეტულ დამაბინძურებელ ნივთიერებებს. მათზე ზედამხედველობა თითქმის ყველა ქვეყანაში ხორციელდება (13, 25, 114).

გარემოს დაბინძურების საკითხი საქართველოშიც აქტუალურია. ყოფილი საბჭოთა კავშირის ჯარების გაყვანისას ორივე მხარის მიერ რადიოაქტიური წყაროების შემცველი სამხედრო იარაღისა და აღჭურვილობის გადაცემა-ჩაბარების იმ წესების დარღვევის გამო, რომლებიც ეკოლოგიური უსაფრთხოების მიზნითაა შემოღებული, საქართველოში აღინიშნა ადამიანთა როგორც მაღალი, ასევე მცირე დოზებით დასახივების ფაქტები (9, 178, 185).

ადამიანის ჯანმრთელობისათვის არანაკლებ სახიფათოა ქიმიური მუტაგენები. საქართველოს მრავალ რეგიონში არსებული ქიმიური საწარმოები, უსაფრთხოების წესების დაუცველობის გამო, საშიშროებას უქმნის ადგილობრივი მოსახლეობის ჯანმრთელობას. მაღალმთიანი რაჭის რეგიონში (ლუხუნის ხეობა), წლების მანძილზე ხდებოდა დარიშხანის (As) მოპოვება და მუშაობდა მისი გადამამუშავებელი ქარხანა. დარიშხანის მუტაგენური თვისებები და ტოქსიურობა კარგადაა ცნობილი (7, 24, 30, 77, 165, 172). ჰიდროგეოლოგების მონაცემებით, დარიშხანის კონცენტრაცია ლუხუნის ხეობის წყალში, ჰაერში და ნიადაგში ძლიერაა მომატებული (15).

ჩვენი ქვეყნის ეკონომიკური მდგომარეობა ცხოვრების სხვა ასპექტებთან ერთად ეკოლოგიურ მდგომარეობაზეც აისახება, ეს კი თავის მხრივ გავლენას ახდენს მოსახლეობის სიცოცხლის ხარისხსა და ხანგრძლივობაზე.

რადგან მუტაგენი უჯრედის გენეტიკურ მასალას აზიანებს, მისი ზემოქმედების ბიოლოგიური შედეგის შესაფასებელ ყველაზე ეფექტურ საშუალებად მთელ მსოფლიოში აღიარებულია ციტოგენეტიკური მონიტორინგი (26, 45, 48, 128). დაძაბული ეკოლოგიური სიტუაციის მქონე მრავალ ქვეყანაში სხვადასხვა მუტაგენის ზემოქმედება შეისწავლება ქრომოსომული მეთოდით, რომელიც ყველაზე გავრცელებული და კარგად აპრობირებულია (80, 145, 196). თუმცა ბოლო წლების გამოკვლევებმა ცხადჰყო, რომ მომწიფდა უფრო სწრაფი, იაფი და მარტივი ალტერნატიული მეთოდების მოძიების აუცილებლობა. ასეთი მეთოდები განსაკუთრებით აუცილებელია ისეთ სიტუაციებში, როდესაც მკვლევარებს ერთდროულად დიდი კონტინგენტის შესწავლა უწევთ.

ბოლო დროს, მსოფლიო პრაქტიკაში მუტაგენების ზემოქმედების შესაფასებლად გამოიყენება პერიფერიული სისხლის ბინუკლეარულ ლიმფოციტებში მიკრობირთვების აღრიცხვის მეთოდი (22, 29, 36). დაწყებულია

კვლევები მიკრობირთვების სხვა უჯრედებში შესასაწავლად (37, 155, 164, 200, 235).

ჩვენი კვლევის ობიექტად შეირჩა ადამიანთა ორი ჯგუფი, პირველი განიცდიდა ძლიერი ფიზიკური (მაიონებელი რადიაცია), მეორე კი, ქიმიური (მაღალი კლასტოგენური უნარის მქონე დარიშხანი) მუტაგენის ზემოქმედებას. კვლევის მეთოდებად ავირჩიეთ მიკრობირთვების აღრიცხვა პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში და ბუკალურ ექსფოლაციურ უჯრედებში.

მაიონებელი რადიაციის კვლევისას, მიკრობირთვების მიხედვით ბიოდოზიმეტრიის ჩასატარებლად საჭიროა დოზა-ეფექტის საკუთარი კალიბრული მრუდის აგება და მიკრობირთვების ფონური მაჩვენებლების განსაზღვრა (47, 82, 94, 189).

არანაკლებ ეფექტურია მიკრობირთვების კვლევა ქიმიური მუტაგენის, კერძოდ დარიშხანის ზემოქმედების გამოსავლენად, რადგან ის, როგორც კლასტოგენი, იწვევს ქრომოსომული აბერაციების ე.ი. მიკრობირთვების წარმოქმნას (129, 137, 138, 140).

მუტაგენის ზემოქმედების დროული გამოვლენისთვის კვლევის ხელმისაწვდომი და ინფორმატიული მეთოდების ძიება, არა მხოლოდ სამედიცინო, არამედ სოციალური პრობლემაცაა, რადგან ისინი საშუალებას იძლევა შემუშავდეს მოსახლეობის ჯანმრთელობის გასაუმჯობესებელი მომდევნო პრევენციული ღონისძიებები.

ყოველივე ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე შრომის მიზანია: სხვადასხვა ციტოგენეტიკური მეთოდების საშუალებით ადამიანის ორგანიზმზე მუტაგენების – მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების და დარიშხანის კუმულაციური ზემოქმედების გამოვლენა.

კვლევის ამოცანებია:

1. პერიფერიული სისხლის მაიონებელი რადიაციის სხვადასხვა დოზით *in vitro* დასხივებისას, ლიმფოციტებში მიკრობირთვების რაოდენობის განსაზღვრის გზით დოზა ეფექტის კალიბრული მრუდის აგება.
2. პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებსა და ბუკალურ ექსფოლაციურ უჯრედებში მიკრობირთვების ფონური მაჩვენებლების განსაზღვრა.

3. მიკრობირთვების ტესტის გამოყენებით შთანთქმული დოზის დადგენა იმ პირთათვის, რომლებიც განიცდიან მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ქრონიკულ ზემოქმედებას.
4. პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში მიკრობირთვების აღრიცხვის მეთოდის ეფექტურობის შეფასების მიზნით, დადგენილი დოზის შედარება, კონვენციური მეთოდით განსაზღვრულ დოზასთან.
5. ბუკალური უჯრედების მიკრობირთვების კვლევა მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების და დარიშხანის ზემოქმედების პირობებში.

**ნაშრომის მეცნიერული სიახლე:**

- საქართველოში პირველად ბიოდოზიმეტრიის მიზნით, აგებული იქნა მაიონებელი რადიაციის დოზასა და მიკრობირთვების სიხშირეს შორის დამოკიდებულების ამსახველი დოზა- ეფექტის კალიბრული მრუდი.
- საქართველოსთვის პირველად განისაზღვრა პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში და ექსფოლაციურ ბუკალურ უჯრედებში მიკრობირთვების ფონური მაჩვენებლები.
- დადასტურებული იქნა, რომ მიკრობირთვების კვლევა სრულფასოვანი ბიოდოზიმეტრიული მეთოდია.
- დადგინდა აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების სიხშირის მატების კავშირი მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ზემოქმედებასთან და ამ ზემოქმედების პირობებში გამოვლინდა ქრომოსომების ბირთვაკმარგანიზებული რეგიონების მაღალი ტრანსკრიპტორული აქტივობა.
- დადგინდა კორელაციური კავშირი გარემოში დარიშხანის შემცველობასა და პირის ღრუს ექსფოლაციურ უჯრედებში მიკრობირთვების რაოდენობას შორის.

**ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება:** დასაბუთებული იქნა, რომ მცირე დოზებით დასხივების გამოვლენის მიზნით სასურველია, ქრომოსომული ბიოდოზიმეტრიის პარალელურად განისაზღვროს მიკრობირთვების დონე, ხოლო განსაკუთრებულ შემთხვევებში ჩატარდეს მხოლოდ მიკრობირთვების კვლევა. ნაჩვენებია იქნა, რომ ქიმიური მუტაგენების მუდმივი ზემოქმედების ქვეშ მყოფი

დიდი კონტინგენტის გამოსაკვლევად მიზანშეწონილია ექსფოლაციურ ბუკალურ უჯრედებში მიკრობირთვების კვლევის მეთოდის გამოყენება.

#### **დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები:**

1. მიღებული დასხივების დოზის დასადგენად პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში მიკრობირთვების კვლევა, საყოველთაოდ მიღებული ქრომოსომული დოზიმეტრიის მეთოდის სრულფასოვანი ალტერნატივაა.
2. მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზებით დასხივებისას სხივური ზემოქმედების კონსტატაციისათვის მნიშვნელობა აქვს აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების დონეს.
3. მუტაგენების ზემოქმედების ქვეშ მყოფი დიდი კონტინგენტის კვლევისას, ამ ზემოქმედების გამოსავლენად ყველაზე ხელმისაწვდომ და მაღალინფორმატიულ მეთოდს წარმოადგენს ექსფოლაციურ ბუკალურ უჯრედებში მიკრობირთვების დონის განსაზღვრა.

#### **დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა:**

ნაშრომი წარმოდგენილია ქართულ ენაზე ნაბეჭდი 127 გვერდით. მოიცავს შესავალს, ლიტერატურის მიმოხილვას, გამოკვლევული მასალისა და გამოყენებული მეთოდების აღწერას, საკუთარ გამოკვლევებსა და მათ განხილვას, შეჯამებას, დასკვნებს, პრაქტიკულ რეკომენდაციებს და გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხას. ნაშრომი ილუსტრირებულია 30 ცხრილით, 7 მიკროფოტოგრაფიით, 2 ნახაზით და 22 დიაგრამით. ბიბლიოგრაფია შეიცავს 239 ლიტერატურულ წყაროს.

**აპრობაცია:** ნაშრომი აპრობირებულია ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ს/კ ინსტიტუტის სამეცნიერო საბჭოს სხდომაზე (2006 წლის 18 მაისი ოქმი №3).

დისერტაციის მასალები მოხსენებული და განხილული იქნა ევროპის ციტოგენეტიკოსთა კონფერენციაზე (იტალია 2003), აკად. გრ. მუხაძის სახ. ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტის სამეცნიერო საბჭოზე (2006) და მედიკოსთა XIX გაერთიანებულ საერთაშორისო სამეცნიერო-პრაქტიკულ სკოლა კონფერენციაზე (ბაკურიანი 2006).

#### **პუბლიკაციები:**



დისერტაციის მასალები გამოქვეყნებულია 7 სამეცნიერო შრომის სახით.

დისერტაციაზე მუშაობა ტარდებოდა სახელმწიფო რადიაციული პროგრამის და საერთაშორისო ტექნიკური ცენტრის გრანტის G-564 “საქართველოს სამხედრო ბაზების რადიაციული მონიტორინგი” ფარგლებში, ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტის ციტოგენეტიკის ლაბორატორიაში.

## თავი I.

### ლიტერატურის მიმოხილვა

#### 1.1 გარემოს მუტაგენები, მათი ზემოქმედება ადამიანზე გენეტიკური დაცვის მექანიზმები \_ რეპარაცია და აპოპტოზი

ტერმინი \_ მუტაცია ჯერ კიდევ გასული საუკუნის დასაწყისში იქნა შემოღებული, როდესაც გამოითქვა პირველი ვარაუდები იმის შესახებ, რომ მემკვიდრულ აპარატში ცვლილებების გამოწვევა ხელოვნური გზითაა შესაძლებელი. მუტაგენი არის აგენტი, რომელიც ცვლის უჯრედის დნმ-ს. განასხვავებენ ფიზიკურ, ქიმიურ და ბიოლოგიურ მუტაგენებს.

მუტაგენების ეფექტი შეიძლება ცალკეულ ორგანიზმების, პოპულაციის, ან ეკოსისტემების დონეზე გამოვლინდეს. ორგანიზმის დონეზე იცვლება ცალკეული ინდივიდის სხვადასხვა ფიზიოლოგიური ფუნქციები, ირღვევა ზრდის და განვითარების პროცესები, ქვეითდება მედეგობა (76, 125, 127). პოპულაციის დონეზე იცვლება ბიომასა, შობადობის და სიკვდილიანობის სტრუქტურა (73, 201, 205). ეკოსისტემის დონეზე ირღვევა მისი შემადგენელი კომპონენტების თანაფარდობა, ზოგიერთი ფორმა შეიძლება მთლიანადაც კი გაქრეს, რაც იწვევს ეკოსისტემის დეგრადაციას, მის, როგორც ადამიანის საცხოვრებელი გარემოს გაუარესებას (20, 170, 233).

სხვადასხვა მუტაგენს ზემოქმედების განსხვავებული მექანიზმი აქვს. მაიონებელი რადიაცია უშუალოდ მოქმედებს ნუკლეინის მჟავებზე, ახდენს მისი ატომების იონიზაციას და გააქტიურებას. ხდება მოლეკულის ნახშირბად

ფოსფატურ ღერძში და დნმ-ის კომპლემენტარულ ჯაჭვებს შორის არსებულ წყალბადურ ბმების გაწყვეტა. მაიონებელი რადიაციის მუტაგენური მოქმედება შეიძლება არაპირდაპირიც იყოს, რადგან ის იწვევს წყლის რადიოლიზს და წარმოქმნის მუტაგენური თვისებების მქონე ზეჟანგებსა და თავისუფალ რადიკალებს (81, 190, 203).

ულტრაიისფერი გამოსხივება აღაგზნებს ატომების ელექტრონულ გარსს, რაც ნუკლეინის მჟავების სხვადასხვა ქიმიურ რეაქციებს იწვევს (163).

მაალკირებელი ნაერთები ახდენენ ნუკლეინის მჟავების ფოსფსტური ჯგუფების ალკილირებას და არღვევენ რეპლიკაციის სიზუსტეს (44).

აკრიდინის საღებავები კომპლექსს ქმნიან დნმ-თან და ხელს უშლიან მის რეპლიკაციას, ხდება ერთი ან რამდენიმე ნუკლეოტიდის ამოვარდნა ან ჩამატება, რის გამოც გადაინაცვლებს წაკითხვის ჩარჩო (160).

ქიმიური მუტაგენების ზემოქმედების საბოლოო შედეგზე გავლენას ახდენს მათი კინეტიკის, მეტაბოლიზმის, ბიოტრანსფორმაციის, კუმულაციის და კონცენტრაციის თავისებურებები (117, 168).

გარემოში მოხვედრილი ქიმიური მუტაგენები ჰაერში იფანტება ან ნიადაგში ჩადის. ორგანული ნაერთებისგან განსხვავებით ისინი არ იხრწნება, არამედ გროვდება და ხვდება გამდინარე წყლებში. წყლის და ჰაერის ნაკადებით ისინი შეიძლება ასეულობით და ათასობით კილომეტრზე გავრცელდნენ და ნამდვილი ეკოლოგიური კატასტროფები გამოიწვიონ (135). თუმცა, სიტყვა “კატასტროფა” ასოცირდება მოულოდნელ, უეცარ მოვლენასთან, ნელი ეკოლოგიური კატასტროფებიც არსებობს. სწორედ ნელი განვითარება ხდის მათ უფრო საშიშს, იქნებ უფრო მეტადაც ვიდრე უეცარი კატასტროფებია, რადგან ასეთი მოვლენები არ მოქმედებს საზოგადოების ცნობიერებაზე, არ იწვევს მის მობილიზაციას. ერთერთი ასეთი ნელა მიმდინარე კატასტროფაა პლანეტის ტოქსიკაცია. დღეისთვის 4 მლნ-ზე მეტი ქიმიური ნაერთი სინთეზირდება, რომელთა ნაწილს მუტაგენური თვისებები აქვს (131, 211). ჯერ კიდევ 1991 წელს გამოქვეყნდა მონაცემები, რომ გარემოში არსებული ქსენობიოტიკების რაოდენობა საკმარისია ყველა აერობული ორგანიზმის გასანადგურებლად (11). არადა ქსენობიოტიკები ქიმიური მუტაგენების მხოლოდ უმნიშვნელო შემადგენელია, ადამიანები კი აერობული ორგანიზმების უმცირეს ნაწილს წარმოადგენენ.

ტოქსიური ნივთიერები ადამიანის ორგანიზმში ჰაერის, წყლის და საკვების საშუალებით ხვდება (70). ჩვეულებრივ ქიმიური მუტაგენების მაღალი ტოქსიურობის გამო, მათი ზემოქმედება მთელ ორგანიზმზე აისახება, თუმცა აგენტის ხასიათის მიხედვით მუტაგენი შეიძლება პირველად ორგანოში ლოკალიზდეს და მასში დისფუნქცია ან სომატური პათოლოგია გამოიწვიოს. ასე მაგალითად ასბესტის სამიზნე ორგანოები ფილტვები და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტია, ბენზიდინის შარდის ბუშტი, დარიშხანის კანი და ფილტვები და ა.შ. (13). მწვავედ ითვლება ეფექტი, რომელიც აგენტის ორგანიზმზე ერთჯერადი ან პროლანგირებული მოქმედებიდან მალევე გამოვლინდება. ქრონიკული ეფექტი კი ვითარდება მუტაგენის ხანგრძლივი დროის განმავლობაში მოქმედებისა და ორგანიზმში აკუმულაციისას.

ადამიანის სხეულში მუტაგენი განიცდის ბიოტრანსფორმაციას და შეიძლება წარმოიქმნას გამძლე მეტაბოლიტები, რომლებიც ქსოვილებში დაგროვდება. მავნე აგენტი მრავალი ფერმენტის მონაწილეობით დაჟანგვის, აღდგენის, ჰიდროლიზის და სინთეზის პროცესებს გაივლის. თითოეული ნივთიერების ბედი, მისი ბუნებით განისაზღვრება. ქიმიური მუტაგენების უმეტესობა პროკანცეროგენია, ჭეშმარიტი კანცეროგენები უშუალოდ ორგანიზმში, მათი მეტაბოლიზებისას წარმოიქმნება (38, 51). თუმცა, არ არსებობს ქიმიური ან ფიზიკური მუტაგენებისთვის სპეციფიკური ონკოლოგიური ნოზოლოგიები, ამ ფაქტორებს მხოლოდ სიმსივნური პათოლოგიების სიხშირის გაზრდა შეუძლია.

გარემოს მუტაგენების ძირითად მახასიათებელ წარმოადგენს ზღვრული დასაშვები კონცენტრაცია (ზდკ). კონკრეტული მუტაგენის ზდკ არის მისი ლიმიტის ზედა ზღვარი, რომლის დროსაც მისი შემცველობა გარემოში არ სცილდება ადამიანის ეკოლოგიური ნიშის დასაშვებ ზღვარს, ანუ იმ მაქსიმალურ კონცენტრაციას, რომელიც არც პირდაპირ და არც არაპირდაპირ არ მოახდენს უარყოფით გავლენას ადამიანზე მთელი მისი სიცოცხლის განმავლობაში, არ დააქვეითებს მის შრომისუნარიანობას ან ცხოვრების სანიტარულ პირობებს, არ იმოქმედებს მისი შთამომავლობის ჯანმრთელობაზე (152, 173, 175, 199, 239). ყოველი ფაქტორისათვის დგინდება საკუთარი ნორმატივები, მაგრამ რეალურ სიტუაციაში ცოცხალ ორგანიზმებზე ხშირად გარემოს მუტაგენების კომპლექსი

მოქმედებს, რომელთა ერთობლივი ზემოქმედებისას მათი ფიზიკო-ქიმიური თვისებების, დოზის (კონცენტრაციის), ზემოქმედების ხანგრძლივობის, ჯერადობის და თანმიმდევრობის მიხედვით უჯრედის/ორგანიზმის მხრიდან პრინციპულად განსხვავებული ტიპის პასუხი ვითარდება. ამ დროს შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ეფექტების ადიტიურობას, სინერგიზმს, ან ანტაგონიზმს (50, 56, 63, 141, 202). ისიც გასათვალისწინებელია, რომ გარემოში არსებობს მუტაგენების სხვადასხვა მოდიფიკატორები, რომლებიც ასევე ახდენენ გავლენას მუტაგენეზზე (175). ასეთ სიტუაციაში საშიშროების განმსაზღვრელი მხოლოდ ზდკ ვეღარ იქნება,

რადგან ადგილი აქვს კომბინაციურ ეფექტებს.

მეორეს მხრივ, მუტაციური პროცესის ექსპერიმენტში შესწავლითა და კლინიკური დაკვირვებების ანალიზით გამოვლენილია, რომ ერთსადაიმდე პირობებში მყოფ ცოცხალ ორგანიზმებში მუტაცია სხვადასხვა სიხშირით ხდება, ანუ საბოლოო პათოგენური ეფექტი მხოლოდ მუტაგენის ზემოქმედების სპეციფიკურობით არ განისაზღვრება (149, 188, 216). ორგანიზმის პასუხი მერყეობს ხანგრძლივი დროის მანძილზე ჯანმრთელობის შენარჩუნებიდან, მძიმე დაავადებების დაუყოვნებლივ ჩამოყალიბებამდე და ლეტალობამდე (150, 228).

ერთსადაიმდე ზემოქმედებაზე ასეთი ვარიაბელური პასუხის მიზეზი ისაა, რომ ორგანიზმში მოხვედრილ ნივთიერებების მეტაბოლიზმზე გენეტიკური კონტროლი ხორციელდება. ცალკეულ ინდივიდებს გენომის თავისებურებებიდან გამომდინარე შეუძლიათ გარემოს ფაქტორების მიმართ მედეგობა შეინარჩუნონ, ან პირიქით მომატებული მგრძობელობა გამოავლინონ (16, 192). ითვლება რომ ორგანიზმის რეაქციას ნებისმიერ გარეგან ზემოქმედებაზე გენეტიკურად განპირობებული ბიოქიმიური პასუხი (ბიოქიმიური ინდივიდუალობა) განსაზღვრავს (46, 195). დღეისთვის ნანახია 1000-ზე მეტი გენი, რომელიც სხვადასხვა ტოქსინის გაუვნებელყოფებაზეა პასუხისმგებელი, მათ გარემოს გენებს (“enviromental genes”), ან წინასწარგანწყობის გენებს (“predisponding genes”) უწოდებენ. თითოეული მათგანისთვის ცნობილია მუტაციები (პოლიმორფიზმები), რომლებიც მოიცავენ პოპულაციის მნიშვნელოვან ნაწილს და ამით კიდევ უფრო მრავალფეროვანს ხდიან ორგანიზმების რეაქციას სხვადასხვა ტოქსიურ მუტაგენზე (40, 88, 223).

გარემო ფაქტიურად გაჯერებულია მუტაგენებით. ისინი წარმოიქმნება საკვების მზადებისას, შედის კოსმეტიკურ, სამკურნალწამლო, საყოფაცხოვრებო ქიმიური საშუალებების შემადგენლობაში, ავტომობილების და საწარმოების გამონაბოლქვში. ქიმიურ კომბინატებსა ან ატომურ სადგურებზე ავარიებისას კი გარემოში მათი კონცენტრაცია ასჯერ და მეტად იზრდება. მაგრამ ყოველი ასეთი კატასტროფის შემდეგ ცხოვრება ნელნელა ჩვეულებრივ სახეს იღებს, თვით ჰიროსიმასა და ნაგასაკიში აფეთქებულმა ატომურმა ბომბებმაც კი არსებითად არ გაზარდა იაპონიაში მემკვიდრული სიმახინჯეების რიცხვი (171). მოსალოდნელზე ნაკლები აღმოჩნდა ჩერნობილის ავარიის შედეგებიც (144). ეს ფაქტები იმაზე მიუთითებს, რომ არსებობს კონტროლის მექანიზმები, რომლებიც ხელს უშლიან ცოცხალ სამყაროში მუტაციების სიხშირის უკიდურეს ზრდას. ასე რომ არ იყოს დედამიწაზე სიცოცხლე დიდი ხნის წინ გაქრებოდა.

სახიფათო ფაქტორების ზემოქმედების საბოლოო შედეგი დამოკიდებულია ორგანიზმის გენეტიკური კონტროლის სისტემის მდგომარეობაზე. უჯრედის დონეზე ამ კონტროლს ახორციელებს გენების დაზიანების “შეკეთების”, ანუ რეპარაციის სისტემა (232), ორგანიზმის დონეზე მუტაციის შემცველ უჯრედებს ანადგურებს იმუნური სისტემა, ე. წ. დაპროგრამებული უჯრედის სიკვდილი, ანუ აპოპტოზი (91). პოპულაციის დონეზე კი განსხვავებული მექანიზმი ირთვება: მუტაციის მტარებელი ინდივიდები სხვაზე ხშირად იღუპებიან (86, 100).

დაზიანების ტიპის მიხედვით რამდენიმე რეპარაციული პასუხი არსებობს. მაალკილირებელი მუტაგენის ზემოქმედებისას, ხდება გუანინის ალკილირება. პასუხად უჯრედის მეთილტრანსფერაზები მოწყვეტენ ზედმეტ მეთილურ ჯგუფს მოდიფიცირებულ გუანინს და აღადგენენ დნმ-ის პირველად სტრუქტურას. იმის გამო, რომ ეს ცილები მეთილის ჯგუფისგან ვეღარ თავისუფლდებიან, ყოველი შემდეგი რეპარაციისათვის მეთილტრანსფერაზას ახალი მოლეკულაა საჭირო. ჩვეულებრივ უჯრედში ამ ცილის ათასობით მოლეკულა გროვდება და თუ დნმ-ის ახალი დაზიანება მეთილტრანსფერაზას სინთეზზე ნელა ხდება, მაშინ ამ უკანასკნელთა რაოდენობა საკმარისია დაზიანების რეპარირებისათვის და მუტაცია არ ყალიბდება. მაგრამ თუ ახალი

დაზიანებები ცილის სინთეზზე სწრაფად ვითარდება, მაშინ უჯრედებში მუტაციები გროვდება (182).

მაიონებელი რადიაციისთვის დამახასიათებელია დნმ-ის ერთი ჯაჭვის გაწყვეტა. ამ დროს ფერმენტი დნმ-პოლინუკლეოტიდ-ლიგაზა პირდაპირ უერთებს ერთმანეთს დნმ-ის გაწყვეტილ ბოლოებს (176).

პურინების ზოგიერთი დაზიანებისას შეიძლება გაწყდეს ფუძესა და შაქარს შორის არსებული გლიკოზიდური ბმა და გაჩნდეს შუალედი ე. წ. ap საიტი. ფერმენტი ინსერტაზები წარმოქმნილ შუალედში ჩასვამენ იმ ფუძეს, რომელიც დაზიანებამდე იყო და აღადგენენ დნმ-ის სტრუქტურას (84).

რეპარაციის უფრო რთული სახეა ექსციზიური რეპარაცია, რომლის დროსაც დნმ-იდან ამოიჭრება დაზიანებული უბანი და მის ნაცვლად ჩაისმება დაუზიანებელი (31).

ისეთ შემთხვევაში, როდესაც დნმ-ის შვილეულ ჯაჭვში შეცდომით ჩაშენდება დედისეული ჯაჭვის არაკომპლემენტური ნუკლეოტიდი ანუ ადგილი აქვს “მისმეჩს” და აღნიშნული ნუკლეოტიდი არ ამოიჭრება დნმ პოლიმერაზის საშუალებით, ირთვება შეუწყვილებელი ფუძეების ანუ მისმეჩ რეპარაციის მექანიზმი. ის ოპერირებს მხოლოდ შვილეულ დნმ-ზე და ამოჭრის არაკომპლემენტარულ ფუძეს. ეს რთული პროცესია, რომელშიც მრავალი ცილა მონაწილეობს (113).

თუ ვერცერთი ჩამოთვლილი გზით დაზიანების აღდგენა ვერ მოხერხდა, მაშინ რეპლიკაციის შემდეგი რაუნდისას დნმ სინთეზი გაჩერდება პირველივე დაზიანებულ უბანზე და უჯრედი დაილუპება. უჯრედის გადარჩენის ბოლო მექანიზმია ე. წ. sos რეპარაცია, რომელიც უკიდურესად სარისკო პროცესია (139). ამ დროს სინთეზდება ცილა, რომელიც უერთდება დნმ პოლიმერაზულ კომპლექსს და “აუხეშებს” მას. ასეთ კომპლექსს შეუძლია დეფექტური დედისეული დნმ-ის გასწვრივ ააგოს შვილეული ჯაჭვი, თუმცა ამ უკანასკნელში ბევრი შეცდომა, ანუ მუტაცია გროვდება. სასიცოცხლო ციკლის ამ ეტაპზე sos რეპარაციის საშუალებით უჯრედი დალუპვას გადაურჩება. მართალია შეცდომებით, მაგრამ მისი დნმ-ი გაორმაგებულია და შეუძლია შევიდეს მიტოზის სტადიაში. თუ უჯრედის სასიცოცხლო ფუნქციები დაზიანებულია, ის შემდეგში

მინც დაილუპება, მაგრამ თუ რეპარაციისას წარმოქმნილი მუტაციები ლეტალური არ აღმოჩნდა მაშინ უჯრედი იცოცხლებს და მის შთამომავალ უჯრედულ ხაზში სამუდამოდ დარჩება გადატანილი მუტაციური კატასტროფის კვალი. ასე რომ ადვილი წარმოსადგენია, როგორ შეიძლება აისახოს საცხოვრებელი გარემოს მუტაგენებით დაბინძურება ცოცხალ ორგანიზმებზე და მათ შორის ადამიანზეც, თუ მის გენეტიკური კონტროლის სისტემას მუტაგენების ზემოქმედებაზე სულ უფრო ხშირად მოუწევს sos რეპარაციით პასუხი.

გენეტიკური კონტროლის მომდევნო რგოლია აპოპტოზი. ანუ ე. წ. უჯრედის დაპროგრამებული სიკვდილი, რომელიც უსარგებლო, დაავადებული, მუტაციის შედეგად წარმოქმნილი პოტენციურად საშიში და ხანდაზმული უჯრედებისგან გაწმენდის გზით, ხელს უწყობს ბიოლოგიური სისტემის ნორმალურ ფუნქციონირებას. აპოპტოზის მიზანია, ისე მოაშოროს დაწუნებული უჯრედი, რომ არ დააზიანოს მისი მეზობლები. ამით ის განსხვავდება უჯრედის სიკვდილის მეორე, არაკონტროლირებადი ფორმის – ნეკროზისგან. რომლის დროსაც ხდება უჯრედის ლიზისი და მისი შიგთავსი უჯრედშია სივრცეში გადმოიღვრება. ანუ ნეკროზს ახასიათებს მიმდებარე ქსოვილში ანთებითი პროცესი და ის ჯანმრთელობისთვის პოტენციურ საფრთხეს წარმოადგენს (72, 120). აპოპტოზის დროს უჯრედი აქტიურად მონაწილეობს საკუთარ სიკვდილში, სწორედ ამიტომ მას ხშირად უჯრედის თვითმკვლელობასაც უწოდებენ. აპოპტოზის ორი გზა არსებობს: სიკვდილის რეცეპტორების და მიტოქონდრიული.

პირველ შემთხვევაში უჯრედი სპეციალური სიკვდილის რეცეპტორების საშუალებით იღებს დალუპვის საჭიროების სიგნალს. ყველაზე გავრცელებული სიგნალია სხვადასხვა მუტაგენებით (რადიაცია, ქიმიური ნივთიერებები) დნმ-ის დაზიანება. სიკვდილის რეცეპტორებია Fas (ასევე ცნობილია როგორც Apo-1 ან CD95) და TNF-R (tumour necrosis factor) ჯგუფის რეცეპტორები. მათი აქტივაცია FasL და TNF-  $\alpha$  ლიგანდებით ხდება (43, 55). ასე, ვირუსით უჯრედის ინფიცირებისას T კილერის ტრანსმემბრანულ ცილა-FasL ლიგანდთან უჯრედის Fas რეცეპტორის ურთიერთქმედებისას ხდება რეცეპტორის ტრიმერიზაცია.

ტრიმერიზებული სიკვდილის დომენის (DD) პროკასპაზა-8-სთან ურთიერთქმედებით წარმოიქმნება აგრეგატი FasL – Fas – FADD – პროკასპაზა 8, რომელსაც აპოპტოსომას, ან სასიგნალო კომპლექსსაც უწოდებენ (18). ამ ეტაპზე უჯრედის სიცოცხლის გადარჩენა ჯერ კიდევ შეიძლება. ზოგიერთი ტიპის უჯრედებში კასპაზა-8 პირდაპირ ააქტიურებს მეორე ემულონის კასპაზა 3-ს. სხვა ტიპის უჯრედებში კი კასპაზა-8 გამონათავისუფლებს BID-ს – Bcl-2 ოჯახის ცილას, რომელიც ტრანსლოცირდება მიტოქონდრიაზე და გამონათავისუფლებს ციტოქრომ C-ს. ის ააქტივებს კასპაზა 9-ს და Apaf-1-ს. სწორედ კასპაზა 9 ააქტივებს კასპაზა-3-ს. ამის შემდეგ სიკვდილის პროგრამის პროცესი უკვე შეუქცევადია. კასპაზა-3-ს შეუძლია თვითაქტივაცია, ის გახლეჩს ICAD-ს, გამონათავისუფლებს CAD-ს, ეს უკანასკნელი კი ახორციელებს ბირთვის დნმ-ის ფრაგმენტაციას (99).

სხვადასხვა გენოტოქსიური ქიმიური აგენტები და  $\gamma$ -რადიაცია აზიანებენ ბირთვის დნმ-ს. ამის შესახებ სიგნალი მიტოქონდრიაში p53 - დამოკიდებული გზით გადაეცემა, აპოპტოზი კი მიტოქონდრიაში ტიპით მიდის (19). დნმ-ის დაზიანების შედეგად უჯრედში გროვდება ანტიონკოგენ p53-ის ცილოვანი პროდუქტები, რასაც შეუძლია შეაჩეროს უჯრედის გაყოფა და/ან მოახდინოს აპოპტოზის ინდუცირება. ითვლება რომ ცილა p53-ის დაგროვებაზე პასუხი უჯრედის გენომის დაზიანების ხარისხზეა დამოკიდებული. თუ დაზიანება ზომიერია, მაშინ უჯრედის გაყოფა შეჩერდება, მოხდება დაზიანების რეპარაცია და უჯრედი სიცოცხლეს გააგრძელებს. გენომის სერიოზული დაზიანების შემთხვევაში, როცა უჯრედი რეპარაციას აღარ ექვემდებარება, ირთვება კასპაზების აქტივაციის რეცეპტორული და ციტოქრომ-C დამოკიდებული აპოპტოზური კასკადი.

ამრიგად იმისთვის რომ მოხდეს მუტაგენის მავნე ზემოქმედების რეალიზება, მრავალი გარეგანი და შინაგანი მოვლენების თანხვედრაა საჭირო. ანუ, კონკრეტულ ორგანიზმში განვითარებული ცვლილებების ხასიათის პროგნოზირებისათვის მხოლოდ მუტაგენის ზემოქმედების ფაქტი საკმარისი არაა. აუცილებელია ბიოლოგიური ეფექტის შესაფასებელი სარწმუნო ტესტ



სისტემების გამოყენება, რომლებშიც გათვალისწინებული იქნება ორგანიზმის ინდივიდუალური მგრძობელობა.

## 1.2 მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედება ადამიანის ორგანიზმზე

აღსანიშნავია, რომ მუტაგენური ფაქტორებიდან პირველი, სწორედ რადიაცია შეისწავლეს. მაიონებელი ეწოდება გამოსხივებას, რომელიც გარემოსთან ურთიერთქმედებისას, იწვევს დადებითი და უარყოფითი დამუხტული ნაწილაკების – იონების წარმოქმნას. რადიაციის ბუნებრივი წყაროები ქმნის ე. წ. ფონურ რადიაციას. რადიაციული ფონი სხვადასხვა გეოგრაფიულ ზონაში სხვადასხვაა. თუმცა რაც არ უნდა მაღალი იყოს რადიაციული ბუნებრივი ფონი, მოსახლეობა მასთან ადაპტირებულია და ითვლება, რომ ის თითქმის არ ახდენს გავლენას ავადობის სიხშირეზე (151). ადამიანის ჯანმრთელობასა და სიცოცხლეს საშიშროებას ძირითადად ანთროპოგენული რადიაქტიული წყაროები უქმნიან. ესაა სამედიცინო აპარატურაში და ბირთვულ ტექნოლოგიებში გამოყენებული ხელოვნური წყაროები.

მაიონებელი გამოსხივება თავისი ბუნების მიხედვით იყოფა ფოტონურ ( $\gamma$  სხივები, დამუხრუჭების და რენტგენის სხივები) და კორპუსკულურ მაიონებელ გამოსხივებად ( $\alpha$ -, ელექტრონული, პროტონული და ნეიტრონული გამოსხივება).

$\gamma$  სხივებს,  $\alpha$ - და  $\beta$ -ნაწილაკებს განსხვავებული გამჭოლუნარიანობა აქვთ.  $\alpha$ -ნაწილაკის გარბენი ჰაერში რამდენიმე სანტიმეტრია,  $\beta$ -ნაწილაკებს ჰაერში რამდენიმე მეტრის,  $\gamma$  კვანტებს კი ათეულობით მეტრის გავლა შეუძლია.

ორგანიზმზე ზემოქმედების შედეგი წყაროს ტიპის გარდა იმაზეცაა დამოკიდებულია, თუ როგორი ტიპის იყო დასხივება, გარეგანი, თუ შინაგანი.

ადამიანის გარეგანი დასხივებისას  $\alpha$ -ნაწილაკები, თავისი შედარებით დიდი მუხტის (+2) და მასის გამო, ხშირად ეჯახებიან იმ გარემოს ატომებსა და მოლეკულებს, რომელშიც გადიან და მთელ ენერგიას მოკლე მანძილზე კარგავენ. რის გამოც ადამიანის ორგანიზმში მათი გარბენი მილიმეტრის მეათედია, ანუ ისინი სრულად შეკავდებიან კანის ზედაპირულ შრეში. უფრო მეტიც, თუ გამოსხივების წყარო ადამიანისგან 1 მეტრშია, როგორი მაღალი აქტივობის წყაროც არ უნდა იყოს  $\alpha$ -ნაწილაკები მის ორგანიზმს ვერ მიაღწევს. ამდენად,

ადამიანის გარეგანი დასხივებისას  $\alpha$ -ნუკლიდების როლი უმნიშვნელოა. მაგრამ თუ ასეთი რადიონუკლიდი ორგანიზმში მოხვდა (ჩასუნთქული ჰაერით, წყლით, ან საკვებით), მაშინ მისი მთელი ენერგია გზის მოკლე მონაკვეთზე გაიხარჯება, თან გზად შეხვედრილი ყველა მოლეკულა დაიშლება (გადაიქცევა იონებად, ან თავისუფალ რადიკალებად). თავისუფალი რადიკალები ორგანიზმის მოლეკულებთან ახალ ქიმიურ რეაქციებში შედიან. ამ რეაქციებს ჯაჭვური ხასიათი აქვს. შედეგად ორგანიზმში საკმაო რაოდენობით გროვდება უცხო, ხშირად მომწამვლელი ნივთიერებები. ცხადია, ორგანიზმში ერთი, ორი ან თუნდაც რამოდენიმე ათეული  $\alpha$ -ნაწილაკის გავლა წარმოქმნილი იონების და თავისუფალი რადიკალების მცირე რაოდენობის გამო შესამჩნევ ზიანს ვერ მოიტანს, მაგრამ, თუ ორგანიზმში მოხვედრილი  $\alpha$ -რადიონუკლიდების რიცხვი დიდია, მაშინ შეიძლება სხივური დაავადება განვითარდეს (81, 105).

$\beta$ -ნაწილაკების მავნე ზემოქმედებას ადგილი აქვს ორგანიზმზე როგორც შინაგანი, ასევე გარეგანი ზემოქმედებისას. სხეულში მათი გარბენი რამდენიმე მილიმეტრია. ამ დროს დაშლილი მოლეკულები ერთმანეთთან ისე ახლოს არაა განლაგებული, როგორც  $\alpha$ -ნაწილაკების გავლისას, რის გამოც ორგანიზმში ტოლი საწყისი ენერგიების მქონე, ერთნაირი რაოდენობით  $\alpha$ - და  $\beta$ -ნაწილაკების გავლისას  $\beta$ -ნაწილაკების მავნე ზემოქმედება ნაკლებია (87, 203).

$\gamma$  სხივებს გაცილებით მაღალი გამჭოლუნარიანობა აქვთ და ისინი ორგანიზმში უფრო მეტ მანძილს გაივლიან, ვიდრე  $\alpha$ - და  $\beta$ -ნაწილაკები. თუ  $\gamma$  სხივების წყარო ორგანიზმის შიგნითაა, მის მიერ გამოყოფილი  $\gamma$  გამოსხივება სხეულის მიერ მხოლოდ ნაწილობრივ შთაინთქმება, ნაწილობრივ კი ორგანიზმის გარეთ გადის. ეს უკანასკნელი ნაწილი კი მავნე ზემოქმედებას არ ახდენს.  $\gamma$  კვანტებს გაცილებით დიდი ზიანი მოაქვთ გარეგანი დასხივებისას, მაშინაც კი, როცა გამოსხივების წყარო ადამიანისგან დიდ მანძილზეა (101, 102).

ერთერთი გავრცელებული ხელოვნური რადიოიზოტოპია  $Cs^{137}$ , რომელსაც ხანგრძლივი ნახევრად დაშლის პერიოდი და ბიოლოგიურ ნივთიერებათა ცვლაში ჩართვის მაღალი სიჩქარე ახასიათებს. ბუნებრივი ცეზიუმი შედგება ერთი სტაბილური იზოტოპისგან –  $Cs^{133}$ . ცნობილია ცეზიუმის 23 რადიაქტიური იზოტოპი რომელთა მასური რიცხვებია: 123-132, 134-144.

ყველაზე ხანგრძლივი ნახევრადდაშლის პერიოდი აქვს Cs<sup>135</sup>-ს (3 მლნ წელი). ცეზიუმის იზოტოპებიდან ყველაზე მეტი პრაქტიკული გამოყენება აქვს Cs<sup>137</sup>. მისი ნახევრადდაშლის პერიოდი სხვადასხვა წყაროში სხვადასხვანაირია და საშუალოდ 30,0-33 წელს შეადგენს. ის გამოასხივებს ბ-ნაწილაკებს და გ-კვანტებს. ბ-ნაწილაკების მაქსიმალური ენერგიაა \_ 514 კეВ, ხოლო გ-კვანტების \_ 661 კეВ (87).

რადიაქტიური ნივთიერების რაოდენობა მასის ერთეულით და იმ აქტივობით ხასიათდება, რომელიც დროის ერთეულში მის მიერ ინდუცირებული ბირთვული გარდაქმნების ტოლია. SI სისტემაში აქტივობის ერთეულია დაშლა წამში \_ 1bk (ბეკერელი)=1დაშლა/წმ.

მაიონებელი გამოსხივების ორგანიზმზე ზემოქმედების დასახასიათებლად გამოიყენება დოზა. მაიონებელი გამოსხივების დოზა არის ის ენერგია, რომელსაც ის მის მიერ გამსჭვალულ სხეულს გადასცემს.

შთანთქმული დოზის ერთეული SI სისტემაში არის 1 Gy (გრეი), დოზა რომლის დროსაც 1კგ ნივთიერებას 1 ჯოული ენერგია გადაეცემა. ზოგჯერ გამოიყენება არასისტემური ერთეული\_რადი, 1rad=100ერგ/გ. 1 Gy=100rad. მაიონებელი რადიაციის შთანთქმული დოზა ძირითადი ფიზიკური ერთეულია, რომელიც რადიაციული ზემოქმედების ხარისხს, ანუ ცოცხალი და არაცოცხალი ობიექტების დასხივების მოსალოდნელ შედეგებს განსაზღვრავს, ის ახასიათებს უშუალოდ გამოსხივებას და არა მის ზემოქმედებას ობიექტზე. რადიაციის ცოცხალ ორგანიზმზე ზემოქმედება კი დამოკიდებულია არა მხოლოდ შთანთქმული ენერგიის სიმკვრივეზე, არამედ სივრცეში მის განაწილებაზე, ანუ გარბენის სიგრძის ერთეულში ნაწილაკებისთვის გადაცემულ ენერგიაზე. ასე მაგალითად α-ნაწილაკებისთვის ის 20-ჯერ უფრო მაღალია ვიდრე γ-კვანტებისათვის, რის გამოც ერთნაირი შთანთქმული დოზისას ამ ნაწილაკებით დასხივება 20-ჯერ უფრო საშიშია ვიდრე γ-სხივებით (101, 102, 203).

სწორედ ამიტომ შემოღებულია ეკვივალენტული დოზა, რომელიც შთანთქმული დოზის, ხარისხის k კოეფიციენტზე ნამრავლის ტოლია და მოცემული ტიპის რადიაციის ცოცხალ ორგანიზმებზე ზემოქმედებას ახასიათებს. ხარისხის კოეფიციენტი გვიჩვენებს, თუ რამდენად მეტია მოსალოდნელი

ბიოლოგიური ეფექტი, იმაზე, რომელსაც იწვევს 3,5keV (ელექტრონვოლტი) ეწგ-ს (ენერჯის წრფივი გადაცემა, იგივე LET) მქონე გამოსხივება, წყლის 1მკმ მანძილზე გავლისას. ეწგ ახასიათებს იონური ნაწილაკის გარბენის გაყოფებაზე დამუხტული ნაწილაკების მიერ გზის ერთეულზე იონიზაციის გამო დაკარგულ ენერჯიას. SI სისტემაში ეკვივალენტური დოზის ერთეულია ზივერტი (zV). ადამიანისთვის ზღვრული დასაშვები ნორმა წელიწადში 5 ზივერტია. ბირთვულ წარმოებაში მომუშავე პერსონალისთვის ზღვრული დოზაა წელიწადში 50 ზივერტი. ყოველი ჩვენგანი თავისი სიცოცხლის მანძილზე განიცდის რადიაციის ზემოქმედებას, მთავარია მიღებულმა დოზამ ზღვრულ ნორმას არ გადააჭარბოს. შინაგანი და გარეგანი დასხივებით წლის განმავლობაში ადამიანი საშუალოდ 0,001 ზივერტს, სიცოცხლის მანძილზე კი 0,07 ზივერტს იღებს. ითვლება, რომ ამ რაოდენობით დასხივება ადამიანს ზიანს არ აყენებს (197).

ცოცხალ ორგანიზმზე მაიონებელი გამოსხივების ზემოქმედების ხარისხი დამოკიდებულია დასხივების დოზაზე, ზემოქმედების ხანგრძლივობაზე, გამოსხივების და რადიონუკლიდის ტიპზე, დასხივების ხასიათზე (გარეგანი, შინაგანი). თავის მხრივ განსხვავებულია ბიოორგანიზმების რეაქციები ერთნაირ დასხივებაზე. სხვადასხვა სახეობები ერთნაირ დასხივებაზე სხვადასხვანაირად რეაგირებენ (119).

სახეობის შიგნით აღსანიშნავია ინდივიდუალური მგრძობელობის ფაქტორი, რომელიც ორგანიზმის ადაპტაციურ, იმუნურ და გენეტიკურ სტატუსზეა დამოკიდებული. პოპულაციაში ყოველთვის აქვს ადგილი ჰეტეროგენულ მგრძობელობას და ყოველთვის არსებობს მომატებული რისკის ჯგუფები (142).

უფრო მეტიც, ერთი ორგანიზმის ფარგლებშიც კი სხვადასხვა ქსოვილებს და უჯრედებს განსხვავებული რადიომგრძობელობა აქვთ და მგრძობიარე ქსოვილებთან (ძვლის ტვინი, ლიმფოიდური ქსოვილი, წვრილი ნაწლავის ეპითელი) ერთად, არსებობს შედარებით მდგრადი ქსოვილები (ძვლოვანი, ნერვული, კუნთოვანი) (21). თვით უჯრედის შიგნითაც კი, ბირთვი უფრო რადიომგრძობიარეა, ვიდრე ციტოპლაზმა (204). ეს შეიძლება აიხსნას დასხივების მომენტში ბიოლოგიური და ფიზიოლოგიური პროცესების ფაზურობით, ანუ მათი გაყოფის უნარით. გარე ფაქტორების მიმართ უჯრედი

ყველაზე მეტად მგრძობიარე მიტოზის დროსაა. მგრძობელობა ქვეითდება  $G_1$  ფაზაში, მატულობს  $S$  ფაზაში გადასვლისას, ეცემა ამ ფაზის ბოლოს და კვლავ მატულობს  $G_2$  ფაზაში (226). გარდა აღნიშნულისა უჯრედის რადიომგრძობელობას განსაზღვრავს მისი მეტაბოლური აქტივობა, რეპარაციის სისტემების სტატუსი, დასხივებამდე, მის დროს და მის შემდეგ არსებული პირობები და სხვა (33).

მაიონებელი რადიაციის ბიოლოგიურ ობიექტებთან ურთიერთქმედების მექანიზმი თანმიმდევრული ფიზიკური და ფიზიკო-ქიმიური დარღვევებია. ფიზიკურ პროცესს საფუძვლად უდევს მოლეკულების იონიზაციის პროცესი. გამოსხივების ყველა სახეს, როგორც კორპუსკულარულს, ისე კვანტურს მოლეკულების იონიზაციისა და აგზნების უნარი აქვს. ამიტომ ყველა სახის მაიონებელი გამოსხივების მოქმედების ხარისხობრივი გამოვლინება ერთნაირია. თუმცა განსხვავებულ გამოსხივებებს, ერთსადაიმავე დოზით მოქმედებისას განსხვავებული რაოდენობრივი ცვლილებების გამოწვევა შეუძლია. გამოსხივების ორგანულ ნივთიერებებთან ურთიერთქმედებისას წარმოქმნილი რადიაციულ-ქიმიური გარდაქმნები, მისი პირდაპირი და არაპირდაპირი მოქმედებითაა განპირობებული. პირდაპირი მოქმედების ქვეშ იგულისხმება ნივთიერებაში უშუალოდ გამოსხივების ნაწილაკის გავლისას განვითარებული მოლეკულების ცვლილებები. არაპირდაპირი მოქმედებისას ამ ცვლილებებისთვის საჭირო ენერგია სხვა მოლეკულისგან შთაინთქმება. ზოგადად რადიაციის ზემოქმედების მექანიზმი დაკავშირებულია თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნასთან. ეს პროცესი კი წყლის მოლეკულების იონიზაციას უკავშირდება. თავისუფალ რადიკალებს მუხტი არ გააჩნია, თუმცა უკიდურესად რეაქტიულები არიან. ერთმანეთთან დაკავშირების და გახსნილ სუბსტრატებთან რეაგირებით ისინი პირველად ქიმიურ დარღვევებს იწვევენ (197). ფიზიკო-ქიმიური და ბიოქიმიური გარდაქმნები აქვეითებს ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობას, ზრდის ქსოვილოვანი სუნთქვის ინტენსივობას, ცვლის უჯრედთა მემბრანების ფუნქციებს და მთლიანობას, ზრდის ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობას, არღვევს ფერმენტულ და ჰორმონალურ ბალანსს, რაც ნეიროენდოკრინული და იმუნური რეგულაციის დარღვევას, ორგანიზმის ყველა

სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის გაუარესებას და გენეტიკურ აპარატში სტრუქტურულ ცვლილებებს იწვევს (203).

თანამედროვე მეცნიერება ადამიანის ჯანმრთელობაზე გამოსხივების ზემოქმედების შედეგებს ჰყოფს დეტერმინირებულ და სტოქასტურ ეფექტებად. დეტერმინებული ეფექტი – ატომების აგზნება და მაღალაქტიური რადიკალების წარმოქმნა, გამოვლინდება უჯრედების იმ კრიტიკული რაოდენობის დაღუპვისას, რომელსაც ორგანიზმი დარჩენილი სიცოცხლისუნარიანი უჯრედების გამრავლების გზით ვერ აანაზღაურებს. დასხივების ხასიათის მიხედვით შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ცალკეული ორგანოების ან მთელი ორგანიზმის ფუნქციის დარღვევას, ანუ სხივური დაავადების განვითარებას. სტოქასტური (ალბათობითი) ეფექტები – ავთვისებიანი სიმსივნეები და გენეტიკური დარღვევები, რომლებიც დნმ-ში განვითარებული დარღვევებითაა განპირობებული, უჯრედების გარკვეული რაოდენობის დაზიანების შემთხვევაში, შეიძლება გვიან ვადებზე გამოვლინდეს. ითვლება, რომ მათ ზღურბლი არ აქვთ. მათი წარმოქმნის ალბათობა შთანთქმული დოზის პროპორციულია, სიმძიმე კი შთანთქმული დოზის სიდიდეზე არაა დამოკიდებული (101, 102).

თუმცა, არსებობს მრავალრიცხოვანი ექსპერიმენტული კვლევები და ეპიდემიოლოგიური დაკვირვებები, რომლებიც პირიქით, იმაზე მიუთითებენ, რომ სტოქასტური ეფექტები მხოლოდ ზღურბლის ზევით ვლინდება (95). როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ჰიროსიმასა და ნაგასაკში 10mZv-ზე დაბალი დოზით დასხივებულებს შორის ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარება არაა რეგისტრირებული, დასხივების შემდეგ გადარჩენილ პირთა შთამომავლობაში კი არაა ნანახი მნიშვნელოვანი გენეტიკური ეფექტები. არც ისეთ რეგიონებში, სადაც ბუნებრივი რადიაციული ფონი ათეულობით აღემატება დედამიწის საშუალო ფონს (ინდოეთი, ბრაზილია, ირანი, ჩინეთი და სხვა) ადგილობრივ მოსახლეობაში კანცეროგენული და სხვა ეფექტების მატება არაა დაფიქსირებული (144, 151, 171).

უჯრედზე მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედებისას შეიძლება წარმოიქმნეს დნმ-ის სხვადასხვა ტიპის დაზიანებები: დნმ-ის ერთი ჯაჭვის გაწყვეტა; მოლეკულის ორივე ჯაჭვის გაწყვეტვა და ფუძის დაზიანება (102).

ითვლება რომ ერთი ჯაჭვის გაწყვეტვა per se არ იწვევს ქრომოსომულ აბერაციებს, რადგან მათი რეპარაცია რამდენიმე წუთში ხდება, მაგრამ თუ კი ადგილი აქვს მოლეკულის ორივე ჯაჭვის გაწყვეტას, შეიძლება აბერაცია განვითარდეს. ერთი ჯაჭვის გაწყვეტისას ადგილი აქვს ამ ჯაჭვში დეზოქსირიბოზულ – ფუძე ბმების ან ფოსფატ-დეოქსი – რიბოზული ბმების გაწყვეტას და დაზიანებულ ჯაჭვში რამოდენიმე ნუკლეოტიდის ამოვარდნას. ორჯაჭვიანი გაწყვეტისას კი ორივე ჯაჭვში რამოდენიმე ნუკლეოტიდი ზიანდება. ასეთი დაზიანების მიზეზი არის ან 1 ნაწილაკი, რომელსაც საკმარისი ენერგია აქვს 2 გაწყვეტის განსახორციელებლად, ან ორი ერთმანეთს იმდენად სწრაფად მიდევნებული ნაწილაკების ზემოქმედება, რომ მეორე გაწყვეტამდე ვერ ესწრება პირველის რეპარაცია. რაც შეეხება დნმ-ის ფუძის დაზიანებას, ის გულისხმობს ცილის ნატიური სტრუქტურის ცვლილებას, რომლის დნმ ენზიმური რეპარაციით გამოსწორების პერსპექტივაც მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული ფუძის ტიპზე და იმ თანმიმდევრობებზე რომლებსაც დაზიანება შეეხო. ჩვეულებრივ დაზიანებისადმი უფრო მგრძობიარე პირიმიდინის ფუძეებია.

განსხვავებული ეწგ-ის მქონე გამოსხივების ტიპების ზემოქმედებისას იონიზაციის განაწილებაც და მის შედეგად უჯრედებში წარმოქმნილი ქრომოსომული აბერაციების სიხშირეც სხვადასხვაა (101, 102, 197). დაბალი ეწგ-ის მქონე რადიაციის (რენტგენის სხივები,  $\gamma$ -კვანტები) ნებისმიერი დოზის ზემოქმედებისას, იონიზაცია უჯრედებში შემთხვევით განაწილდება და შესაბამისად, უჯრედებში დნმ-ის დაზიანების განაწილებაც შემთხვევითი იქნება. თუკი დავუშვებთ რომ არსებობს თანაბარი ალბათობა იმისა რომ 1 დაზიანება მოგვცემს 1 აბერაციას, მაშინ უჯრედებში აბერაციების განაწილებაც შემთხვევითი იქნება. აქედან გამომდინარე, დაბალი ეწგ-ის მქონე მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედებისას ინდუცირებული ქრომოსომული აბერაციები ემორჩილება პუასონის განაწილებას (2, 4). მაღალი ეწგ-ის რადიაციის (ნეიტრონები,  $\alpha$ -ნაწილაკები) შემთხვევაში იონიზაცია უჯრედებში არა შემთხვევითად ნაწილდება (161). მას ახასიათებს ენერგიის უპირატესი დეპოზიტირება ე.წ. უწყვეტ (დისკრეტულ) “პაკეტებად”. ამ დროს გაცილებით ნაკლები რაოდენობის იონიზაციის ბილიკი წარმოიქმნება, ვიდრე იგივე დოზის დაბალი ეწგ-ის

რადიაციისას. თუ კი იგივე დაშვებას გავაკეთებთ, რაც დაბალი ეწგ-ის დროს, გამოვა, რომ წარმოქმნილი აბერაციებიც უჯრედებში არა შემთხვევითად იქნება განაწილებული. ანუ, აბერაციების საშუალო სიხშირისას, მრავლობითი აბერაციების შემცველი და ნორმალური უჯრედების რიცხვი იმაზე გაცილებით მეტი იქნება, ვიდრე ეს პუასონის განაწილებითაა მოსალოდნელი (108).

დნმ-ის დაზიანების მქონე 2 არარეპლიცირებულ ქრომოსომას შორის უბნებს გაცვლისას წარმოიქმნება დიცენტრული ქრომოსომა. ეს გაცვლა შეიძლება უშუალოდ რადიაციის ზემოქმედებით განვითარებული დნმ-ის ჯაჭვის გაწყვეტის შეცდომით რეპარაციის, ან ფუძის დაზიანების არასწორი რეპარირების შედეგი იყოს. ქრომოსომებზე დაზიანებები ერთმანეთს დაშორებული უნდა იყოს მანძილზე, რომელსაც “შეკავშირების მანძილს” უწოდებენ, ამ მანძილზე ხშირია შეცდომით რეპარაცია. სწორედ ეს რეგიონია სამიზნე, რომლის ფარგლებში უნდა მოხდეს 2 დაზიანება – თითო არარეპლიცირებულ ქრომოსომაზე დნმ-ის თითო გაწყვეტა.

დაბალი ეწგ-ის მქონე რადიაციას თავისი ტრაექტორიის მანძილის ერთეულზე იონიზაციის დაბალი სიხშირე ახასიათებს, ამიტომ იმის ალბათობა რომ ერთ ბილიკზე სამიზნის ფარგლებში იონიზაციის 2 მოვლენა მოხდება, საკმაოდ დაბალია. სულ ცოტა 2 იონიზაციაა საჭირო იმ დაზიანებების წარმოსაქმნელად, რომლის შედეგადაც 2 ქრომოსომიდან 1 დიცენტრული ქრომოსომა მიიღება. უფრო მაღალია იმის ალბათობა, რომ ეს ორი დაზიანება ორი დამოუკიდებელი ნაწილაკით იონიზაციის შედეგი იყოს. ერთი ნაწილაკით იონიზაციის ფარგლებში წარმოქმნილი დიცენტრული ქრომოსომები ხასიათდებიან სიხშირით რომელიც დასხივების დოზის წრფივ ფუნქციას წარმოადგენს, მაშინ როდესაც 2 დამოუკიდებელი ნაწილაკით გამოწვეული იონიზაციების შედეგად წარმოქმნილ დიცენტრული ქრომოსომების სიხშირე დოზასთან წრფივ კვადრატულ კორელაციას ავლენს.

დაბალი დოზისას, იმის ალბათობა, რომ 2 სხვადასხვა ნაწილაკის ბილიკი ერთიდაიმავე სამიზნეზე გაივლის, იმდენად დაბალია რომ დიცენტრული ქრომოსომები ძირითადად იქმნება 1 ნაწილაკის გავლით და დაბალი სიხშირით. დოზის მატებისას იზრდება 2 სხვადასხვა ნაწილაკით ინდუცირებული დიცენტრული ქრომოსომების რაოდენობა. ამიტომ, დაბალი ეწგ-ის მქონე



გამოსხივებით ინდუცირებული დიცენტრული ქრომოსომებისათვის დოზა პასუხის მრუდი ერთი მაიონებელი ნაწილაკის და ორი სხვადასხვა ნაწილაკის კომბინაციური ზემოქმედების შედეგად იქმნება (161). ჩვეულებრივ, დოზა-ეფექტის ეს მრუდი უნდა შეესაბამებოდეს განტოლებას:

$$Y = \gamma + \alpha D + \beta \times D^2$$

სადაც  $Y$  დიცენტრული ქრომოსომების რაოდენობაა,  $D$  - დოზაა,  $\gamma$  - კონტროლი (ფონური სიხშირე),  $\alpha$  - დოზის წრფივი კოეფიციენტი,  $\beta$  - კი კვადრატული კოეფიციენტი (101, 102, 108). განტოლება ზოგადად იმას გამოხატავს რომ ქრომოსომული გარდაქმნები შეიძლება განპირობებული იყოს ერთი ტიპის დაზიანებებით (წრფივი), ან ერთდროულად ორი ტიპის დაზიანებებით (კვადრატული).

$\alpha/\beta$  ფარდობა იმ დოზის ტოლია, რომელზეც ქრომოსომების წარმოქმნაში წრფივი და კვადრატული კომპონენტების წილი თანაბარია.

გენეტიკური მასალის პირველადი სტრუქტურის აღსადგენად უჯრედს ძლიერი, სპეციალიზირებული რეპარაციული მექანიზმები გააჩნია, მათ ერთი ინტერფაზის განმავლობაში ასეულ ათასობით გაწყვეტილი ბმის რეპარაცია შეუძლიათ. უჯრედის გენეტიკური სტაბილურობის შენარჩუნებას ემსახურება სასიცოცხლო ციკლის ე. წ. საკონტროლო წერტილებიც (111, 227), რომელთა გავლისას ხდება უჯრედების სელექცია და გენეტიკურად არასრულფასოვანი უჯრედების არჩევითი ელიმინაცია, ან აპოპტოზი. დღეს ბევრ ტერიტორიაზე მცხოვრებთათვის დაბალი დოზების ქრონიკული ზემოქმედება, მუდმივ მომქმედ ეკოლოგიურ ფაქტორად ტრანსფორმირდა (187, 148). საშიშროება იმაში მდგომარეობს, რომ მისი ზემოქმედების პირველ ეტაპზე წარმოქმნილი უმნიშვნელო, მინორული დაზიანებების ამოცნობა და რეპარაცია შეიძლება არ მოხდეს. უჯრედი გადალახავს საკონტროლო წერტილს და გაიყოფა. თანდათან ხდება დარღვევების რაოდენობის მატება, ეს პროცესი კიდევ უფრო სწრაფად მიდის რადიაციის მცირე დოზების ქრონიკული ზემოქმედების დროს. დაგროვებული არასტაბილური, იშვიათად კი სტაბილური ქრომოსომული აბერაციების რაოდენობა მატულობს და მათი რეალიზება საბოლოოდ ორგანიზმის ყველაზე სუსტი რგოლის მოშლით ხდება. ამ ფონზე ორგანიზმზე ნებისმიერი დამტებითი აგრესიული ფაქტორის ზემოქმედება, იქნება ეს

ინფექციური, ელექტრომაგნიტური, ქიმიური ბუნების, თუ მაიონებელი რადიაციის ახალი დოზა, შეიძლება გახდეს “ბოლო წვეთი” და დასაბამი დაუდოს ისეთი მოვლენების გრძელ ჯაჭვს, როგორცაა დაავადების ადრეული ქრონიზაცია და პოლიმორბიდულობა. თითქმის ყოველთვის ამ ჯაჭვის ბოლო რგოლს ონკოპათოლოგიები წარმოადგენს. მაგრამ ეს ყველაფერი შედარებით გვიან ვადებში ვითარდება. ამდენად ცხადია, თუ რა დიდი მნიშვნელობა აქვს მცირე დოზების ზემოქმედების დროულ რეგისტრირებას და დაავადების განვითარების პრევენციის მიზნით სხვადასხვა სამედიცინო ღონისძიებების ჩატარებას.

### 1.3 მძიმე ლითონები, დარიშხანის ზემოქმედება ადამიანის ორგანიზმზე

სადღეისოდ, მძიმე ლითონები გარემოს მავნე ქიმიური ფაქტორებიდან თავისი სახიფათოობით მეორე ადგილზეა პესტიციდების შემდეგ. პროგნოზის მიხედვით, კი ისინი ყველაზე სახიფათო გახდება, იმაზე უფრო სახიფათოც, ვიდრე აეს-ის ნარჩენებია (61, 103).

სხვადასხვა სამეცნიერო შრომებში ტერმინი “მძიმე ლითონი”, სხვადასხვანაირადაა განსაზღვრული, რის გამოც ამ ჯგუფში გაერთიანებული ელემენტების რაოდენობა ფართოდ ვარირებს. ამ ჯგუფისათვის მიკუთვნების კრიტერიუმები საკმაოდ მრავალრიცხოვანია: ატომური მასა, სიმკვრივე, ტოქსიურობა, ბუნებაში გავრცელება, ბუნებრივ და ტექნოგენურ ციკლებში მონაწილეობის ხარისხი და სხვა (93). დიდი ყურადღება ექცევა დაბალი კონცენტრაციებისას ცოცხალი ორგანიზმებისთვის მათ მაღალტოქსიურობას, ბიოაკუმულაციის და ბიომაგნიფიკაციის უნარს.

ლითონების იონები ბუნებრივი წყალსატევების უცვლელი კომპონენტებია. გარემოს პირობების მიხედვით (pH, ჟანგვა-აღდგენითი პოტენციალი, ლიგანდების არსებობა) ისინი ჟანგვის სხვადასხვა ხარისხში არიან და მრავალი არაორგანული და ლითონოორგანული შენაერთების შემადგენლობაში შედიან, რომლებიც თავის მხრივ შეიძლება იყონ ჰემმარიტად ხსნადი, კოლოიდურ დისპერსიული, ან შედიოდნენ მინერალურ და ორგანულ შეწონილ ხსნარებში. ნიადაგში მოხვედრილი მძიმე ლითონებს მცენარეები

შეითვისებენ, რომლებსაც უფრო მაღალგანვითარებული ორგანიზმები საკვებად იყენებენ (198).

მძიმე ლითონების ჯგუფში შემავალი ნახევარლითონი დარიშხანი – As, უძლიერესი მუტაგენი და ტოქსინია, რომელიც იმდენად მედეგია, რომ მის მიერ დაღუპულთა საფლავებში სამასი წლის მერეც პოულობენ. რადიაციისგან განსხვავებით მისი ზემოქმედების სიძლიერე დროთა განმავლობაში არ მცირდება. As უბიკვატორულად გავრცელებული ელემენტია (89, 169). მისი შემცველობა დედამიწის ქერქში  $1 \times 10^{-4} — 1 \times 10^{-3} \%$ -ია. არაინდუსტრიულ რეგიონებში As -ის კონცენტრაცია ჰაერში 0,0005—0,02მკგ/მ<sup>3</sup>-ია. გრუნტის წყლებში მისი ფონური დონე მნიშვნელოვნად ვარიირებს (0,1—200 მგ/ლ), რაც წყალგამტარ გეოლოგიურ შრეებში მისი შემცველობითაა განპირობებული (64, 89). ბუნებრივ პირობებში As გარემოში სხვადასხვა შენაერთების სახით, ძირითადად ვულკანების ამოფრქვევის, ნიადაგის ეროზიების დროს და ზღვის ბიოგენური წყაროებიდან ხვდება.

ბუნებაში As სპილენძის, ნიკელის და რკინის არსენიდების, ოქსიდებისა და სულფიდების სახით არსებობს (143). მის მრავალ ნაერთს იყენებენ სოფლის და სატყეო მეურნეობაში პესტიციდების და ჰერბიციდების სახით, აგრეთვე მედიცინასა და ვეტერინარიაში, შუშის, კერამიკულ, ტექსტილის, ტყავის, ელექტროტექნიკის, ოპტიკური საშუალებების, საღებავების, სარკეების წარმოებაში. ყოველწლიურად მსოფლიოში 60 000 ტონა As-ის ნაერთები იწარმოება (92, 172). გარემოში As-ის ანთროპოგენული წყაროებია – დარიშხანის შემცველი საბადოს მოპოვება და გადამუშავება, ბუნებრივი საწვავის დაწვა, აგრეთვე იმ შხამქიმიკატების პრეპარატების და ანტისეპტიური საშუალებების წარმოება, რომლებიც დარიშხანს შეიცავენ. As შედის საომარ მომწამვლელ ნივთიერებების შემადგენლობაში (24, 30). დარიშხანის მაღალი შემცველობის ატმოსფერული ჰაერი ძლიერ ტოქსიურია. საკმარისია ნახევარი საათის განმავლობაში ადამიანმა ჩაისუნთქოს დარიშხანის  $0.5 \cdot 10^{-4}$  გ/ლ შემცველი ჰაერი, რომ რამოდენიმე დღეში განვითარდეს ლეტალური გამოსავალი, ხოლო 0.005გ/ლ კონცენტრაცია იწვევს მესხულ სიკვდილს (98). As-ის მეტაბოლიზმი მისი ორგანული და არაორგანული ნაერთებისათვის უკიდურესად რთული და განსხვავებულია. სხვადასხვა სახეობას დარიშხანის აბსორბციის,

ტრანსპლაცენტარული ტრანსპორტის, ორგანიზმში განაწილების, ელიმინაციის და ბიოტრანსფორმაციის სპეციფიკურობა ახასიათებს. As-ის ბიოლოგიური ზემოქმედების მექანიზმი მრავალმხრივია – ენზიმური (ნად-შეკავშირებული სუბსტრატების და სუქცინატდეჰიდროგენაზის) აქტივობის დათრგუნვა, ჟანგვითი ფოსფორილირების პროცესებში მონაწილეობა, მისი მოლეკულის ჰემოგლობინის სტრუქტურაში ინკორპორირება, დნმ-ის ფოსფორის ჩანაცვლება და სხვა (90).

ეს თავის მხრივ იწვევს მრავლობით კლინიკურ გამოვლინებებს გულ-სისხლძარღვთა, სასუნთქი, რეპროდუქტიული, და ნერვული სისტემების, ღვიძლის, კანის, თირკმლების მხრივ. As-ის მიერ ადამიანისთვის მიყენებული ზიანიდან აღსანიშნავია: ქსოვილოვანი სუნთქვის დარღვევა; ორგანიზმში ცვლის მჭავე პროდუქტების დაგროვება, ანუ ზოგადი აციდოზი; ჰემოდინამიკის და გულის მოქმედების დარღვევები (162); ჰემოლიზი და ანემია; კონტაქტის უბნებში ქსოვილების დეგენერაციული და ნეკროზული ცვლილებები; ემბრიო- და გონადოტოქსიური, აგრეთვე ტერატოგენული ეფექტები; კანცეროგენული მოქმედება, რომელიც კონტაქტიდან დიდ ხნის შემდეგ გამოვლინდება; მუტაგენეზი (49, 71, 83, 210). როგორც წესი დარიშხანი ორგანიზმში არა ელემენტარული ფორმით, არამედ სხვადასხვა ნაერთების სახით ხვდება. დარიშხანით მოწამვლის, ანუ არსენიზმის გამოვლინება დამოკიდებულია დოზაზე. ორგანიზმში AS-ის მაღალი დოზით მოხვედრა შეიძლება 1-2 საათში ლეტალურად დასრულდეს პერიფერიული ვაზოდილატაციის, ცირკულირებადი სისხლის მოცულობის მკვეთრი შემცირების და შოკის გამო. ითვლება, რომ დარიშხანი მოქმედებს, როგორც ცნს-ის დეპრესორი და იწვევს ვაზომოტორული და სუნთქვის ცენტრების დამბლას (130).

დაავადების ქვემწვავე მიმდინარეობისას ვითარდება პირში ლითონის გემო, ყლაპვის გაძნელება, პირღებინება, ტკივილი მუცლის არეში და დიარეა.

დარიშხანით ქრონიკული მოწამვლისას ავადმყოფი უჩივის სისუსტეს, ადვილად დაღლას, თავალის ლორწოვანის გაღიზიანებას, ვითარდება ქრონიკული სურდო, ხველა, კონიუქტივიტი. ხშირად პირველადი დიაგნოზი უკავშირდება კანზე დამახასიათებელი პიგმენტური ლაქების და ჰიპერკერატოზების განვითარებას (73). უფრო მძიმე შემთხვევებში, ამას თან ერთვის ცნს-ის

დაზიანების სიმპტომები, ხანგრძლივი ზემოქმედებისას კი მატულობს ონკოლოგიური დაავადებების სიხშირე (96).

As-ის უჯრედზე ზემოქმედების მექანიზმი სრულად შესწავლილი არაა, თუმცა ცნობილია, რომ ის უკავშირდება სულფჰიდრილურ-SH ჯგუფებს. სწორედ ამიტომ, ქრონიკული ინტოქსიკაციისას ხდება დარიშხანის დაგროვება თმაში, ფრჩხილებში, კანში (191, 234). შეიძლება, დარიშხანს ჰქონდეს SH ჯგუფების შემცველი ფერმენტების ინაქტივირების უნარი და იყოს სუნთქვითი ფერმენტების ინჰიბიტორი. დარიშხანის შენაერთები კლასტოგენობით ხასიათდებიან, ანუ ისინი ახდენენ ქრომოსომული მუტაციების ინდუცირებას (129, 137, 138). სხვადასხვა კვლევებით, ნაჩვენებია, რომ გენეტიკურ დონეზე დარიშხანი ხელს უშლის იმ გენის დუბლიკაციას, რომელიც თავის მხრივ ფერმენტ ტელომერაზას აქტივობას თრგუნავს. ამ უკანასკნელის ფუნქცია კი ქრომოსომების კიდურა უბნების დაცვაა. ტელომერაზის დაბალი შემცველობა იწვევს ტელომერული უბნების ცვლილებებს. ქრომოსომები კარგავს სტაბილურობას და იქმნება პოლირადაილები (54).

დარიშხანის მაღალი ტოქსოგენობა, კლასტოგენობა და კუმულაციური უნარი განაპირობებს იმ ფაქტს, რომ მისი ქრონიკული ზემოქმედებისას ჯანმრთელობის დარღვევები შედარებით გვიან ვადებზე ვითარდება, თანაც პათოლოგიების მრავალფეროვნების გამო მათ ეტიოლოგიურ ფაქტორად დარიშხანის კონსტატაცია ხშირად არ ხერხდება. რა თქმა უნდა, თუ მუტაგენის ზემოქმედება არ შეწყდება, სიმპტომურ მკურნალობა ეფექტური არ იქნება. აქედან გამომდინარე ცხადია, თუ რა მნიშვნელობა ენიჭება დარიშხანის ზემოქმედების რეგისტრირებას ციტოგენეტიკური მეთოდებით.

#### **1.4 მუტაგენების ორგანიზმზე ზემოქმედების კვლევის ციტოგენეტიკური მეთოდები**

გარემოს მუტაგენების ადამიანის ორგანიზმზე ზემოქმედების ბიომონიტორინგის ჩასატარებლად სხვადასხვა მიდგომა არსებობს. მათგან ყველაზე ეფექტურად აღიარებულია ციტოგენეტიკური კვლევის მეთოდები (26, 45, 48, 128). ამასთან, ჯერ კიდევ იხვეწება არსებული და მუშავდება ახალ-ახალი

მეთოდები, რათა მაქსიმალურად სარწმუნოდ მოხდეს მუტაგენის ზემოქმედების ფაქტის რეგისტრაცია, გამოიყოს რისკ ჯგუფები, შესაძლებელი გახდეს სხვადასხვა პათოლოგიების განვითარების პროგნოზირება და ჩატარებული პრევენციული, თუ სამკურნალო ღონისძიებების ეფექტურობის შეფასება.

დღესდღეობით არსებული მეთოდებიდან ყველაზე გავრცელებული და მიღებულია სტანდარტული ციტოგენეტიკური კვლევა (217, 222, 236), რომელიც ემყარება პერიფერიული სისხლის T ლიმფოციტების კულტურაში მეტაფაზური ქრომოსომების ანალიზს. T ლიმფოციტები ძალიან იშვიათად იყოფა, რის გამოც აბერანტული ქრომოსომების შემცველი ლიმფოციტების რაოდენობის კლება ნელა ხდება. საერთო ჯამში T-ლიმფოციტის საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობა 20 წელია. მათი უმეტესობა გაჩერებულია უჯრედის საციცოცხლო ციკლის G<sub>0</sub> სტადიაში და აქვს დიპლოიდური დნმ-ი (186).

ცნობილია, რომ რადიაციით ინდუცირებული ქრომოსომული აბერაციები ქრომოსომული ტიპისაა, ანუ დარღვევები ეხება ორივე ქრომატიდს. ქიმიური მუტაგენებისაგან განსხვავებით მაიონებელი რადიაცია S დამოუკიდებელი კლასტოგენია. ამიტომ G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> ფაზაში ზემოქმედებისას ვიღებთ ქრომოსომული ტიპის აბერაციებს, ხოლო G<sub>2</sub>-S ფაზაში ზემოქმედებისას ქრომატიდულს (115, 134). მაშინ როდესაც, ქიმიური მუტაგენები უჯრედის სასიცოცხლო ციკლის ნებისმიერ ეტაპზე მხოლოდ ქრომატიდული ტიპის აბერაციებს წარმოქმნის (236). ამიტომ G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> ფაზაში მყოფი უჯრედების კვლევისას ქრომატიდული ტიპის აბერაციების აღმოჩენა ან იმაზე მიანიშნებს, რომ მათი ინდუქტორი რადიაცია არაა, ან იმაზე, რომ უჯრედმა უკვე გაიარა გაყოფა და მეორე სასიცოცხლო ციკლშია შესული.

მაიონებელი გამოსხივებით გამოწვეული უბედური შემთხვევების ციტოგენეტიკური მეთოდით კვლევისას დიდი მნიშვნელობა აქვს დასხივებულ პირთა დოზის გამოთვლას, ანუ ბიოდოზიმეტრიას. თუ კი დასხივება მოხდა მაღალი დოზით (>1Gy მწვავე დასხივება), დოზის შესახებ ინფორმაცია აუცილებელია თერაპიის სწორი დაგეგმვისათვის და იმ კლინიკური მდგომარეობის განსაზღვრისათვის რომელიც შეიძლება განვითარდეს მომდევნო კვირებსა და თვეებში. უფრო დაბალი დოზისას (0,2 Gy-1 Gy), როდესაც მკურნალობა არაა აუცილებელი, დოზიმეტრიული ინფორმაცია საჭიროა დასხივებულ პირთათვის მოგვიანებითი ვადებში დაავადების განვითარების

რისკის დასადგენად. ხოლო ძალიან დაბალი დოზებით დასხივებისას (<0,2Gy), ქრომოსომული ცვლილებების არსებობის ვერიფიცირებისათვის, რათა დინამიკაში შემოწმდეს მათი ელიმინაციის ეფექტურობა.

რადიაციის მცირე დოზების შესასწავლ მიერთად კონტინგენტს წარმოადგენს ე. წ. პროფესიული ჯგუფები, ანუ ის ადამიანები, რომლებიც თავიანთი სამსახურეობრივი მოვალეობების შესრულებისას განიცდიან ამ მუტაგენის ზემოქმედებას (10, 136) და მაღალი რადიაციური ფონის მქონე რეგიონების მოსახლეობა (78, 153, 157). ციტოგენეტიკური მეთოდით დასხივების ბიოდოზიმეტრიის ჩასატარებელი რადიაციით ინდუცირებული იდეალური ბიომარკერი უნდა აკმაყოფილებდეს შემდეგ კრიტერიუმებს (102, 194, 221, 231).

\_ უნდა იყოს დოზაზე დამოკიდებული.

\_ მაიონებელი რადიაციის მიმართ სპეციფიკური.

\_ მისი აღრიცხვა უნდა ხერხდებოდეს დასხივებიდან მოკლე დროში და უნდა რჩებოდეს ხანგრძლივად.

\_ უნდა იყოს გამოსადეგი რადიაციის ყველა ტიპისათვის

\_ ის ბიოლოგიური მასალა რომელშიც ბიომარკერის კვლევა ტარდება უნდა იყოს ადვილად ხელმისაწვდომი.

\_ მარტივად უნდა ხდებოდეს გამოთვლა და დოზის განსაზღვრა (177).

ყველა ამ კრიტერიუმს ცალცალკე ვერც ერთი ბიომარკერი ვერ დააკმაყოფილებს, მაგრამ ერთდროულად 2 და მეტი მაჩვენებლის გამოყენება უდაოდ უზრუნველყოფს ზუსტ შედეგს.

დღეისთვის არსებული ბიოდოზიმეტრიის კონვენციური ქრომოსომული მეთოდი რადიაციით ინდუცირებულ დიცენტრული და რგოლისებური ქრომოსომებისა და აცენტრული ფრაგმენტების აღრიცხვას ემყარება. მისი გამოყენება მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის, ატომური უსაფრთხოების საერთაშორისო სააგენტოსა და გაერო-ს ატომური რადიაციის მოქმედების სამეცნიერო კომიტეტის მიერაა რეკომენდირებული (106, 107, 229,).

დარიშხანის კლასტოგენური ეფექტის ანუ ქრომოსომული აბერაციების წარმოქმნის უნარის გამო, მისი ზემოქმედების შედეგების რეგისტრირებაც ქრომოსომების კვლევიტაა შესაძლებელი. მაგრამ ეს მეთოდი უკიდურესად

შრომატევადია, საჭიროებს მკვლევარების მაღალ კვალიფიკაციასა და დიდ დროს. ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები იმის თაობაზე, რომ უჯრედში წარმოქმნილი აბერაციები ხშირად განაპირობებენ ლიმფოციტის ელიმინაციას (146, 132, 181), რის გამოც ის ვეღარ ხვდება ციტოგენეტიკოსის მხედველობის არეში. თუ იმასაც გავითვალისწინებთ, რომ ზემოთ აღნიშნულის მსგავსი ინციდენტებისას როგორც წესი საჭიროა ერთდროულად დიდი კონტინგენტის გამოკვლევა, მაშინ ცხადი გახდება რომ ქრომოსომული კვლევის მეთოდის გამოყენება გარკვეულ სიძნელეებს ქმნის.

ბოლო წლებში მსოფლიო პრაქტიკაში სხვადასხვა მუტაგენის ზემოქმედების შესწავლის მიზნით გამოჩნდა, პერიფერიული სისხლის უჯრედებში: ლიმფოციტებში და ერითროციტებში მიკრობირთვების (მბ) აღრიცხვის მეთოდები. მათგან უფრო პოპულარულია პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების მიკრობირთვების კვლევა (37, 207).

მიკრობირთვები ციტოპლაზმაში განლაგებული ბირთვის კომპონენტებია. ისინი იქმნება დედისეული უჯრედის ქრომოსომული ფრაგმენტების ან მთელი ქრომოსომებისგან, რომლებიც ვერ მოხვდნენ შვილეული უჯრედის ბირთვში (166, 193). რადიაციით ინდუცირებული მიკრობირთვები დიცენტრული ქრომოსომების, რგოლისებრი ქრომოსომების და აცენტრული ფრაგმენტებისგან, ანუ იმავე არასტაბილური აბერაციებისგან იქმნება, რომელთა აღრიცხვაზეცაა დამყარებული დიცენტრული ქრომოსომების კვლევის მეთოდი (102, 106, 132, 177). არსებობს კვლევები, რომელთა შედეგად ნაჩვენებია მიკრობირთვების წარმოქმნის სიხშირის დამოკიდებულება რადიაციის დოზაზე (34, 122, 209), რაც საშუალებას იძლევა ეს ტესტი ეფექტურად იქნეს გამოყენებული ბიოლოგიური გზით დასხივების დოზის რეკონსტრუირების მიზნით (94). მიკრობირთვების მიხედვით ბიოდოზიმეტრიის ჩასატარებლად საჭიროა დოზა-ეფექტის საკუთარი კალიბრული მრუდის აგება და მიკრობირთვების ფონური მაჩვენებლების განსაზღვრა (47, 82, 94, 189). ქიმიური მუტაგენის, ზემოქმედებისას მიკრობირთვები იქმნება ამ აგენტისთვის სპეციფიკური პოლირადაილური ქრომოსომებისგან და ამიტომ ეფექტურად შეიძლება იქნეს გამოყენებული ქიმიური მუტაგენის (ჩვენს შემთხვევაში\_დარიშხანის) ზემოქმედების ფაქტის კონსტატაციისა და დინამიკაში დაკვირვებისათვის (75, 129, 137, 138, 174).



მეთოდი ნაკლებად შრომატევადი და გაცილებით სწრაფია, ვიდრე დიცენტრული ქრომოსომების კვლევა. გამოიყენება ციტოკინეზის ბლოკატორი – ციტოხალაზინი B, რომელიც უზრუნველყოფს ე.წ. პირველი მიტოზების უტყუარ იდენტიფიცირებას (39, 58). საქმე იმაშია, რომ თუ ის ლიმფოციტები, რომლებიც მუტაგენის ზემოქმედებისას მიტოზს გადიოდნენ და რომლებშიც განვითარდა ქრომოსომული აბერაციები, გაყოფას დაასრულებენ, მაშინ ერთის ნაცვლად ორ აბერანტული კარიოტიპის მქონე უჯრედს მივიღებთ, რაც რა თქმა უნდა აისახება კვლევის საბოლოო შედეგზე. ქრომოსომების სტანდარტული კვლევისას ე. წ. პირველი მიტოზების მომდევნოებისგან გარჩევის და ამით ცდომილების თავიდან აცილების შესაძლებლობას ბრომოდეოქსიურიდინი (BrdU) იძლევა. მიკრობირთვების კვლევისას კი, ციტოხალაზინი B ახდენს ციტოკინეზის ბლოკირებას, ლიმფოციტი რომელმაც უშუალოდ განიცადა მუტაგენის ზემოქმედება ვეღარ ასრულებენ მიტოზს და იღებს ორბირთვიანი უჯრედების სახეს, რის გამოც ადვილად შეიძლება გაირჩეს მონონუკლეარი ლიმფოციტებისგან (67, 68, 69).

ამრიგად მეთოდი მაღალი სანდობით ხასიათდება, თუმცა დიდი ჯგუფების კვლევისა და ლაბორატორიიდან შორ მანძილზე მასალის ტრანსპორტირების საჭიროების შემთხვევებში მკვლევარს ზღუდავს კულტივირების ფაქტორი.

სადღეისოდ დაწყებულია მუტაგენებით ინდუცირებული მიკრობირთვების აღრიცხვა სხვა ბიოლოგიურ მასალებშიც. ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები მიკრობირთვების საშარდე ბუშტის ეპითელში (155), ცერვიკალურ ეპითელში (124), ფიბრობლასტებში (200), ცხვირის (235) და ლოყის ლორწოვანის (14) ექსფოლაციურ უჯრედებში შესწავლის შესახებ.

ამ მეთოდების უპირატესობა ისაა, რომ არ საჭიროებენ წინასწარ კულტივირებას, არიან ნაკლებ ინვაზიურები, საკვლევი მასალა მაშინვე ფიქსირდება და ადვილად ტრანსპორტირებადია, ამასთან არ არსებობს დროში შეზღუდვა (5).

როგორც მოყვანილი ფაქტები გვიჩვენებს, თანამედროვე ციტოგენეტიკაში არსებობს სხვადასხვა მეთოდები, რომელთა ეფექტური კომბინაციების შერჩევა უდაოდ უზრუნველყოფს შედეგების მაღალ სანდობას. უკვე სტანდარტულად

ქვეულ ტექნიკებთან ერთად ინერგება ახალი, ალტერნატიული მეთოდები. დამაბული ეკოლოგიური სიტუაცია განაპირობებს ციტოგენეტიკური კვლევის მეთოდების განუწყვეტლივ სრულყოფას, რათა სრულფასოვნად შეფასდეს ქრომოსომულ აპარატში მუტაგენით ინდუცირებული ყველა სახის დარღვევები.

## თავი II.

### კვლევის მასალა და მეთოდები

საკვლევ მასალას წარმოადგენდა სხვადასხვა მუტაგენების ზემოქმედების ქვეშ მყოფ პირთა პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტები და ბუკალური უჯრედები. გამოკვლეულია: კონტროლის მიზნით – 77 პიროვნება; 79 პიროვნება რომლებიც მსახურობენ ან ცხოვრობენ იმ ტერიტორიებზე, სადაც აღმოჩენილი იქნა რადიაქტიური წყაროები; დარიშხანით დაბინძურებულ ტერიტორიებზე მცხოვრები 150 ბავშვი და მოზარდი; სულ 306 ადამიანი.

მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედების პირობებში მიღებული დოზის განსაზღვრის მიზნით, კვლევის ძირითად მეთოდად არჩეული იქნა მიკრობირთვების აღრიცხვა პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში. არსებობს, მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის და ატომური უსაფრთხოების ორგანიზაციების რეკომენდაციები, რომელთა თანახმადაც შერჩეული ბიოდოზიმეტრული მეთოდისთვის ლაბორატორიამ ინდივიდუალურად უნდა შეადგინოს საკუთარი კალიბრული მრუდი ცალკეული რადიაქტიული ნივთიერებისათვის და დაადგინოს მეთოდით საკვლევი მაჩვენებლების ფონური პოპულაციური სიხშირე (102, 106, 107, 229).

პირველ ეტაპზე კალიბრული მრუდის აგების მიზნით, განვსაზღვრეთ მიკრობირთვების დონე *in vitro* 137 Cs-0,5 Gy წთ<sup>-1</sup> სხვადასხვა დოზით დასხივებულ ჯანმრთელი დონორის სისხლში. დასხივების დოზები იყო: 0,25 Gy, 0,5 Gy, 0,75 Gy, 1,0 Gy, 2,0 Gy, 3,0 Gy, და 4,0 Gy (დასხივება ჩატარდა საფრანგეთში IPSN ინსტიტუტის მულტიპარამეტრული ბიოდოზიმეტრიის ლაბორატორიაში). საერთო ჯამში გამოკვლეული იქნა 16000 ბინუკლეარული ლიმფოციტი. ჩატარდა შედეგების მათემატიკური რანჟირება 32 დოზაზე, აიგო დოზა-ეფექტის კალიბრული მრუდი და გამოყვანილი იქნა კოეფიციენტები დოზის

გამოსაანგარიშებელი რეგრესიული განტოლებისათვის. როგორც *in vitro* დასხივებული სისხლის, ასევე საკონტროლო და საკვლევი ჯგუფის კვლევისას ვიყენებდით ციტოხალაზინით ბლოკირებული მიკრობირთვების აღრიცხვის მეთოდს (CBMN) (39, 67). პერიფერიულ სისხლს ვათავსებდით ჰეპარინიან სინჯარებში, რითიც თავიდან ვიცილებდით კოლტის წარმოქმნას. სისხლის 0,4 \_ 0,5 მლს ვამატებდით 4,5 მლ საკვებ არეს (RPMI 1640), 10 \_ 15% ადამიანის AB სისხლის ჯგუფის შრატს, L გლუტამინს და 25  $\mu\text{g/ml}$  ფიტოჰემაგლუტინინს (ფჰა). კულტივირება ტარდებოდა თერმოსტატში 37°C-ზე. ფჰა სტიმულირებიდან 44 სთ-ის გავლის შემდეგ კულტურას 24 სთ-ით ვუმატებდით 6  $\mu\text{g/ml}$  ციტოხალაზინ B-ს, რომელიც უჯრედის ციტოკინეზის ბლოკირებას და ბინუკლეარული ლიმფოციტების დაგროვებას იწვევს. საერთო ჯამში კულტივირება 68 სთ-ს გრძელდებოდა. მასალის ცენტრიფუგირებისა და ნალექის ზედა სითხის მოცილების შემდეგ, უჯრედულ მასას, ემატებოდა 0,075 M, 7 მლ KCL (ჰიპოტონური შოკი). მომდევნო ცენტრიფუგირების შემდეგ ნალექს ვუმატებდით 5 მლ ფიქსატორს, რომელიც მზადდებოდა მეთანოლისა და ძმარმჟავასაგან (3/1). მასალა ფიქსატორით საშუალოდ 3 - 4-ჯერ მუშავდებოდა. უჯრედული სუსპენზია გადაგვექონდა სასაგნე მინებზე, ვაშრობდით და რადგან უჯრედების ანალიზს ფლუორესცენტული მიკროსოკოპითაც ვატარებდით, ნაცხების ნაწილს ვღებავდით პროპოდიუმ იოდით.

იმ 12 პიროვნებას, რომელთაც მიკრობირთვების კვლევით დაუდგინდა  $\geq 2$  Gy მიღებული დოზა ჩაუტარდა კონვენციური ბიოდოზიმეტრიაც. დიცენტრული ქრომოსომების კვლევისთვის ვიყენებდით მიურჰედის მიერ შემოთავაზებულ მეთოდს (156) მოდიფიკაციით. პერიფერიულ სისხლს ვათავსებდით ჰეპარინიან სინჯარებში. 1 მლ სისხლს ემატებოდა 6 მლ საკვები არე (RPMI 1640), 1 მლ ადამიანის AB ჯგუფის სისხლის შრატი, 0,3 მლ ფიტოჰემაგლუტინინი და 0,06 მლ ბრომოდეოქსიურიდინი. ეს უკანასკნელი უზრუნველყოფს პირველი მიტოზების ადვილად ამოცნობას, რაც მეტად მნიშვნელოვანია სწორი დოზიმეტრიისათვის. კულტივირება ხორციელდებოდა 37°C-ზე. ფჰა სტიმულირებიდან 46 სთ-ის გავლის შემდეგ კულტურას 2 სთ-ით ვუმატებდით 0,01  $\mu\text{g/ml}$  კოლცემიდს. ცენტრიფუგირებისა და ნალექის ზედა სითხის მოცილების შემდეგ, უჯრედულ სუსპენზიას ვამუშავებდით ჰიპოტონური

0,075 M KCL-ით, რაც იწვევს ქრომოსომების გაჯირჯევას. ფიქსატორით (3 წილი მეთანოლი : 1 წილი ძმარმჟავა) 3-4-ჯერ დამუშავების შემდეგ, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს ქრომოსომების განლაგებას ერთ ფოკალურ სიბრტყეში და აადვილებს ანალიზს, მასალა გადაგვქონდა სასაგნე მინებზე და ვლენავდით გიმზას საღებავით. ანალიზი ტარდებოდა სინათლის მიკროსკოპში.

დიცენტრული ქრომოსომების სტანდარტული ციტოგენეტიკური მეთოდით კვლევისას, ჩვენი ყურადღება მიიქცია აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების მაღალმა სიხშირემ, რის გამოც როგორც საკვლევ, ისე საკონტროლო ჯგუფში პრეპარატების ნაწილი შეიღება ბირთვაკმარგანიზებული უბნების (NORs) სპეციფიკური AgNO<sub>3</sub>-ით (28, 126, 219). მზა პრეპარატებზე ვაწვეთებდით AgNO<sub>3</sub>-ის 50% ხსნარის 3-3 წვეთს, ზემოდან ვაფარებდით საფარ მინებს. პრეპარატებს ვათავსებდით პეტრის ფინჯანში სველ ბამბის ნაგლეჯთან ერთად (ტენიანი კამერის რეჟიმი), ჰერმეტიკულად ვხურავდით და 48 სთ-ით ვათავსებდით თერმოსტატში 37°C-ზე (35). ვერცხლის ნიტრატით დამუშავების შემდეგ, პრეპარატებს ვრეცხავდით დისტილირებულ წყალში და ვლენავდით გიმზას საღებავით. ანალიზს ვატარებდით სინათლის მიკროსკოპში. აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების კვლევისას გაანალიზდა 18 995 მეტაფაზა.

პერიფერიული სისხლის ბინუკლეარული ლიმფოციტის გარდა მიკრობირთვებს ვიკვლევდით მონონუკლეარულ ბუკალურ ექსფოლაციურ უჯრედებშიც (206). ამ მეთოდით შევისწავლეთ 21 ადამიანი რომელიც განიცდის მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ზემოქმედებას და დარიშხანით დაბინძურებულ ტერიტორიებზე მცხოვრები 150 ბავშვი. საკონტროლო ჯგუფებში შევიდა 17 მოზრდილი და 25 ბავშვი. ლოყის შიგნითა ზედაპირიდან ხის შპადელით ნაზად ჩამოფხეკილ უჯრედებს თანაბრად ვანაწილებდით სასაგნე მინაზე, ვაშრობდით და ვაფიქსირებდით (3 წილი ეთილი / 1 წილი ძმარმჟავა). 1N HCL-ის ხსნარით ვახდენდით მასალის სუსტ მჟავურ ჰიდროლიზს ოთახის ტემპერატურაზე, შემდეგ 60°C-ზე და ისევ ოთახის ტემპერატურაზე. პრეპარატებს ვრეცხავდით დისტილირებული წყლით და ვლენავდით ე. წ. შიფის რეაქტივით, ანუ ფუქსინის მჟავით, რომელიც იისფრად ლეზავს ბირთვის მასალას. დამატებითი შეღებვა ხდებოდა ლიხტგრიუნით, ის ციტოპლაზმას ლეზავს ბაც მწვანე ფერში.

მიკროსკოპული ანალიზი ტარდებოდა სინათლის მიკროსკოპში. საერთო ჯამში აღნიშნული მეთოდით გაანალიზდა 110 248 ბუკალური მონონუკლეარი.

სულ, ოთხივე ციტოგენეტიკური მეთოდით გაანალიზდა 249 443 უჯრედი. გამოკვლეული მასალის მოცულობა მოცემულია ცხრილში <sup>11</sup>.

იმ პირებს, რომელთაც დაუდგინდა რადიაციის შთანთქმული დოზა, ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ს/კ ინსტიტუტის ციტოლოგიურ ლაბორატორიაში ჩაუტარდა ჰემატოლოგიური გამოკვლევა. დარიშხანით დაბინძურებულ ტერიტორიებზე მცხოვრებ ბავშვებს სწავლობდა პედიატრების ჯგუფი.

**შესწავლილი მასალა.**

ცხრილი №1

გამოკვლეულია	in vitro დასხივები სას	ფონური მაჩვენებლის განსაზღვრი სას	მცირე დოზით დასხივებულები	მაღალი დოზით დასხივებულები	As-ის ტოქსიური დოზებისას
ბინუკლარული ლიმფოციტი	16 000 (დონორი)	40 000 n = 52	53 500 n = 79		
მეტაფაზები დიცენტრული ქრომოსომების კვლევისას			1700 n = 12		
მეტაფაზები აკროც. ქრ-ების კვლევისას	7 095 (დონორი)	3 400 n = 17	7 000 n = 35	1 500 n = 3	
ბუკალური ექსფ-ური უჯ-ბი რადიაციის ზემოქმედებისას		17 000 n = 17	26 745 n = 21		
ბუკალური ექსფ-ური უჯ-ები დარიშხანის ზემოქმედებისას		10 000 n = 25			65 503 n = 150

**სტატისტიკური ანალიზი:**

პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში მიკრობირთვების განაწილება შემოწმდა პუასონის კანონის მიხედვით, დიცენტრული ქრომოსომების მეთოდის სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოყენებული იყო t-ტესტი. შედეგების შედარების დროს გამოვიყენეთ მანნა-უიტნის კრიტერიუმი.

აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების წარმოქმნის ფენომენის მნიშვნელობა განისაზღვრა ერთ უჯრედზე ასოციაციური ჯგუფების რიცხვის ალბათობის ლოგ-ნორმალური მოდელით, რომელსაც ჰქონდა მაქსიმალური სანდოობის მეთოდით შეფასებული პარამეტრები. შემოთავაზებული მოდელის ადეკვატურობა შემოწმდა  $\chi^2$  თანხმობის კრიტერიუმით.

ექსფოლაციურ უჯრედებში კორელაციური ანალიზი ჩატარდა სპირმენის ხარისხობრივი კორელაციების მიხედვით. მათემატიკური უზრუნველყოფა განხორციელდა SPSS 11.5 პროგრამების პაკეტის გამოყენებით.

### თავი III.

#### საკუთარი გამოკვლევები და მათი განხილვა

##### 3. 1. კალიბრული მრუდის აგება და მიკრობირთვების ფონური მაჩვენებლების განსაზღვრა

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, არსებობს მსოფლიოს წამყვანი ჯანდაცვის ორგანიზაციების რეკომენდაციები, რომელთა თანახმადაც, იმ ლაბორატორიამ, რომელიც ბიოლოგიური მაჩვენებლების მიხედვით განსაზღვრავს მაიონებელი რადიაციის მიღებულ დოზას, წინასწარ უნდა დაადგინოს აღნიშნული მაჩვენებლის, ჩვენს შემთხვევაში ლიმფოციტარული მიკრობირთვების, ფონური სიხშირე და ააგოს დოზა-პასუხის კალიბრული მრუდი იმ რადიაქტიური ნივთიერებისათვის, რომლითაც დასხივდნენ საკვლევი პირები. ეს რეკომენდაციები განაპირობა საყოველთაოდ აღიარებულმა ლაბორატორიათშორისი ვარიაბელურობის ფაქტორმა (23, 41, 68).

დასახული ამოცანების გადასაწყვეტად, კვლევის პირველ ეტაპზე აუცილებელი იყო საკუთარი კალიბრული მრუდის აგება და მიკრობირთვების დონის ფონური სიხშირის განსაზღვრა.

##### 3.1.1 სისხლის *in vitro* დასხივებით ინდუცირებული მიკრობირთვების დოზა- პასუხის მრუდის აგება

დოზა ეფექტის მრუდის აგებამდე უნდა გადაგვეწყვიტა, თუ რადიაციის რომელი ტიპი გამოგვეყენებინა დასხივების წყაროდ. გადაწყდა, რომ ეს იქნებოდა Cs <sup>137</sup>-0,5 Gy წთ<sup>-1</sup>, რადგან ის ყველაზე მეტად შეესაბამებოდა რადიაციის იმ ტიპსა და სიჩქარეს, რომელთა მიერ დასხივებულ პირთა დოზიმეტრიის ჩატარებაც გვქონდა დაგეგმილი.

ჩვენ გამოვიკვლიეთ, ჯანმრთელი დონორის სისხლი დასხივებამდე და *in vitro* 7 სხვადასხვა დოზით დასხივების შემდეგ.

კვლევა ტარდებოდა ციტოხალაზინით ბლოკირებულ ლიმფოციტებში, პრეპარატების ვლევადით ფლუორესცენტული საღებავით – პროპოდიუმ იოდიდით. ლიმფოციტების შესწავლისას ვიცავდით IAEA-ს მიერ რეკომენდირებულ პირობებს (69, 102, 106, 107): გამოსაკვლევი უჯრედი შეიცავდა ორ ბირთვს, რომელთაც ჰქონდა კარგად გამოხატული ინტაქტური გარსი და რომლებიც მოთავსებული იყო საერთო ციტოპლაზმურ სივრცეში; ბირთვების ზომა იყო თითქმის თანაბარი, ხოლო შეღებვის ინტენსივობა ერთნაირი; ისინი ან მთლიანად იყვნენ ერთმანეთისაგან გამიჯნული, ან შეკავშირებული რჩებოდნენ ნუკლეოპლაზმური ხიდით, თუმცა ამ უკანასკნელის სიგანე ბირთვის დიამეტრის 1/4-ს არ აღემატებოდა; ზოგჯერ ბირთვები ეხებოდნენ, მაგრამ არავითარ შემთხვევაში არ გადაფარავდნენ ერთმანეთს; თავად ლიმფოციტის ციტოპლაზმის კონტურები იყო მთლიანი და კარგად გამიჯნული მიმდებარე უჯრედების საზღვრისგან; ვითვალისწინებდით მიკრობირთვების აღრიცხვის შემდეგ კრიტერიუმებს: მიკრობირთვის დიამეტრი ვარირებდა ბირთვის დიამეტრის 1/16-დან 1/3-მდე; მიკრობირთვი არ იყო შეკუმშული და ადვილად განირჩეოდა არტეფაქტისაგან; ის არ იყო დაკავშირებული და არც ეხებოდა ლიმფოციტის ძირითად ბირთვს; მას ჰქონდა კარგად გამოხატული კონტური; გააჩნდა იგივე შეღებვის ინტენსივობა, რაც ძირითად ბირთვს, ან იყო ოდნავ ნათელი.

მიკრობირთვების მიღებულ რაოდენობას გადავიანგარიშებდით ერთ უჯრედზე, სწორედ ამ საშუალო მაჩვენებელზე, ანუ ლიმფოციტური მიკრობირთვების ინდექსზე (ლმბი = მიკრობირთვების საერთო რიცხვი/გაანალიზებული ბინუკლეარული ლიმფოციტების რიცხვი) დაყრდნობით ავაგეთ დოზა-ეფექტის კალიბრული მრუდი.

დასხივებამდე გამოვიკვლიეთ 2000 ბინუკლეარული უჯრედი, რომელთაგან 1968-ში არც ერთი მიკრობირთვი არ აღირიცხა, 32 უჯრედში გამოვლინდა თითო მიკრობირთვი. მიკრობირთვების საერთო რიცხვი იყო 32.

შედეგების ერთ უჯრედზე გადაანგარიშებით ლმბი-მა დასხივებამდე შეადგინა 0,016.

ჩვენს მიერ შერჩეული დასხივების დოზები იყო: 0,25 Gy, 0,5 Gy, 0,75 Gy, 1,0 Gy, 2,0 Gy, 3,0 Gy, და 4,0 Gy.

0,25 Gy-ზე დათვლილია 2000 უჯრედი, საიდანაც 1905 არ შეიცავდა არც ერთ მიკრობირთვს, 89-ში ვნახეთ თითო, 6 ბინუკლესარში კი ორ-ორი მიკრობირთვი. მიკრობირთვების საერთო რაოდენობა იყო 101. ამ დოზაზე ლმბი იყო 0,05.

0,5 Gy-ზე გავანალიზეთ 2000 ბინუკლესარული უჯრედი. მათგან 1889-ში მიკრობირთვები საერთოდ არ იყო, 104-ში ვნახეთ თითო, ხოლო 7-ში ორ-ორი, სულ 118 მიკრობირთვი. ამ დოზაზე ლმბი-ის საშუალო რიცხვი გამოვიდა 0,059.

0,75 Gy-ზე გამოვიკვლიეთ 2000 ლიმფოციტი, 1783-ში არ აღირიცხა არც ერთი მიკრობირთვი, ერთი მიკრობირთვი იყო 193 ლიმფოციტში, ორი 21-ში. ამ დოზაზე პირველად გამოვლინდა სამ მიკრობირთვიანი უჯრედები, ასეთი ბინუკლესარი იყო 3. სულ აღირიცხა 244 მიკრობირთვი, ლმბი იყო 0,122.

1,0 Gy დოზით დასხივებული 2000 ლიმფოციტიდან, 1732 არ შეიცავდა მიკრობირთვებს, 227-ში აღირიცხა თითო, 39-ში ორ-ორი, 2 ბინუკლესარში კი სამი მიკრობირთვი. სულ გამოვლინდა 311 მიკრობირთვი.

2,0 Gy დოზით დასხივებული ლიმფოციტების კულტურის პრეპარატებზე გაანალიზდა 2000 უჯრედი. 1418-ში მიკრობირთვები არ იყო, 470 შეიცავდა თითო, 94 ორ-ორ და 18 სამ მიკრობირთვს. მათი ჯამური რაოდენობა იყო 712. ამ დოზაზე ლმბი იყო 0,356.

3,0 Gy დოზაზე გამოვიკვლიეთ 2000 ლიმფოციტი, რომელთაგან 1056-ში არ იყო არც ერთი მიკრობირთვი. 652 შეიცავდა თითო, 243 ორ-ორ, 48 კი სამ-სამ მიკრობირთვს. აღნიშნულ დოზაზე პირველად იქნა ნანახი ოთხ მიკრობირთვიანი 1 ბინუკლესარი. საერთო ჯამში აღირიცხა 1286 მიკრობირთვი, ლმბი იყო 0,643.

4,0 Gy-ზე გაანალიზებული 2000 ბინუკლესარიდან ნახევარზე მეტი შეიცავდა მიკრობირთვებს, კერძოდ: 672-ში იყო თითო, 376-ში ორ-ორი, 112-ში სამ-სამი, 25-ში ოთხ-ოთხი, ორში კი ხუთი მიკრობირთვი. მიკრობირთვები არ აღირიცხა მხოლოდ 815 უჯრედში. ამ დოზაზე ნანახი იქნა 1860 მიკრობირთვი. ლმბი-ის საშუალო რიცხვი იყო 0,930.

ამრიგად, დონორის *in vitro* დასხივებული სისხლის ბინუკლესარული ლიმფოციტების კვლევისას, საერთო ჯამში გამოკვლეული იქნა 16000



ლიმფოციტი და აღირიცხა 4654 მიკრობირთვი. კვლევის შედეგები მოყვანილია ცხრილში №2. დოზის მატების პარალელურად გამოვლინდა მიკრობირთვების რიცხვის მატება, ამასთან, იზრდებოდა ისეთი ბინუკლეარული ლიმფოციტების რიცხვი რომლებიც ერთდროულად რამოდენიმე მიკრობირთვს შეიცავდნენ. ჩვენთვის საინტერესო იყო, რომ ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მსგავსად (12, 65), მაიონებელი რადიაციის ისეთ დაბალ დოზებზე, როგორცაა 0,2Gy 0,5 Gy დიაპაზონი აღინიშნა მიკრობირთვების წარმოქმნის სიჩქარის შენელება (იხ. დიაგრამა №1).

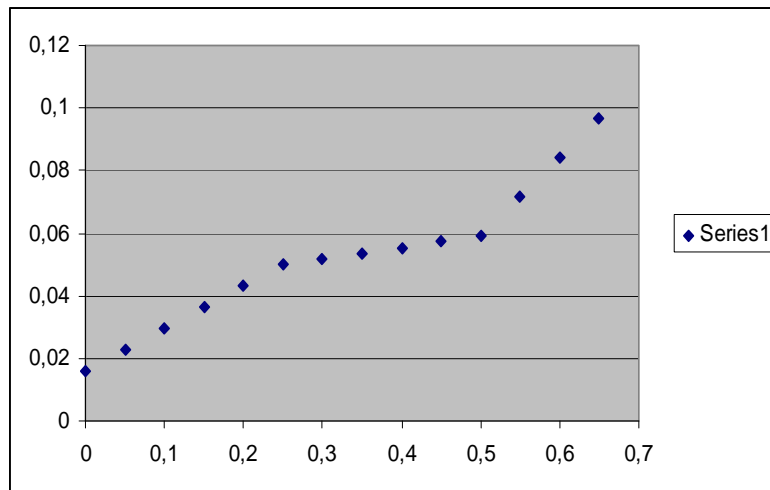
### in vitro დასხივებისას მიღებული მზ მაჩვენებლები

ცხრილი №2

№	დოზა Gy	სულ უჯ-ები	0 მზ	1 მზ	2 მზ	3მზ	4 მზ	5 მზ	სულ მზ	ლმზი
1	0	2000	1968	32					32	0,016
2	0,25	2000	1905	89	6				101	0,05
3	0,5	2000	1889	104	7				118	0,059
4	0,75	2000	1783	193	21	3			244	0,122
5	1,0	2000	1732	227	39	2			311	0,155
6	2,0	2000	1418	470	94	18			712	0,356
7	3,0	2000	1056	652	243	48	1		1286	0,643
8	4,0	2000	815	672	376	112	25	2	1860	0,93
სულ		16000	12566	2439	876	183	26	2	4664	

### რადიაციის დაბალი დოზებით ინდუცირებული ლმზ-ები

დიაგრამა №1



აბსცისაზე ათვლილია დოზა Gy-ში, ხოლო ორდინატაზე ლმზი. ითვლება, რომ ისეთ დაბალ დოზებზე (0-0,2 Gy), რომლებიც შეესატყვისება ბუნებრივი რადიაციის დონეს, დნმ-ის დაზიანების ხარისხი იმდენად მცირეა, რომ საკმარისი არაა ენზიმური რეპარაციული პროცესების აქტივაციისათვის, ასეთი დოზების შესაბამის დიაპაზონში მიკრობირთვების წარმოქმნის სიჩქარე დოზის ზრდასთან ერთად შესამჩნევად იზრდება. შედარებით მაღალი დოზები (0,2 Gy - 0,5 Gy) უჯრედის მიერ ადვილად აღიქმება და აქტიურდება რეპარაციული პროცესები, რაც შესამჩნევად ანელებს აბერაციების რიცხვის შემდგომ მატებას, დოზის შემდგომი ზრდა  $\geq 0,5$  Gy იწვევს დამცავი სისტემის უკიდურეს გადატვირთვას, ის ვეღარ ერევა დიდი რაოდენობით აბერაციებს და დოზის ზრდასთან ერთად მიკრობირთვების წარმოქმნის სიჩქარეც სწრაფად მატულობს. დოზის მიხედვით მიკრობირთვების საერთო განაწილება შემოწმდა პუასონის კანონის გამოყენებით. დადგინდა, რომ პარამეტრები ექვემდებარებოდა პუასონის განაწილებას, ნდობის ინტერვალია 95%.

კვლევის შედეგების ანალიზით, მიკრობირთვების რიცხვსა და დოზას შორის გამოვლინდა წრფივი და წრფივი კვადრატული რეგრესიული დამოკიდებულება, რომელიც გამოიხატება განტოლებით:

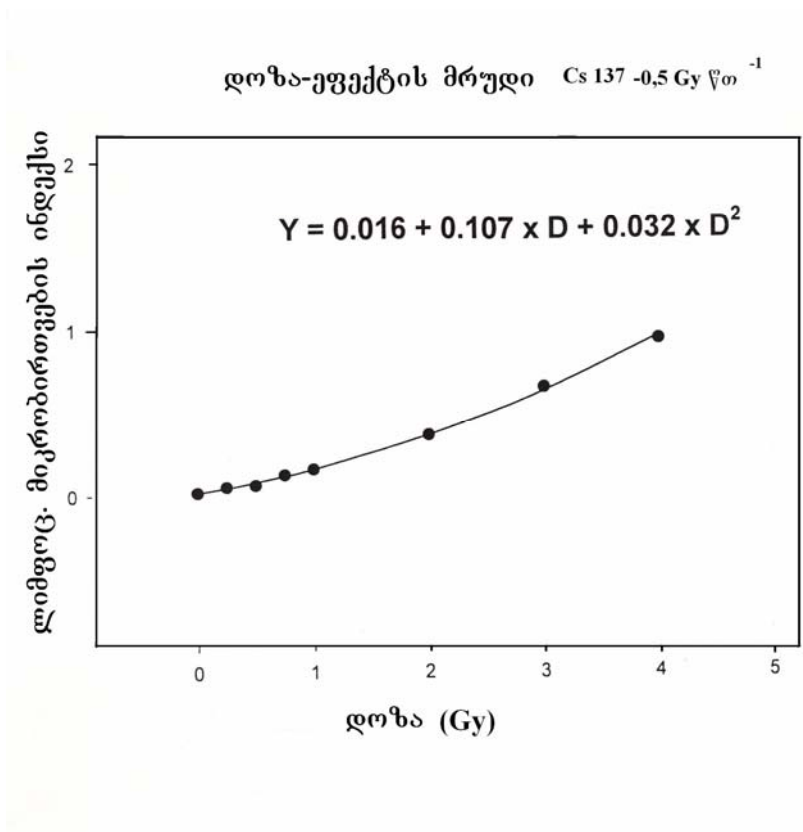
$$Y = \gamma + \alpha \times D + \beta \times D^2$$

სადაც, Y მიკრობირთვების ინდექსია, D - მაიონებელი რადიაციის დოზა Gy-ში,  $\alpha$  და  $\beta$  კი ინდივიდუალური კოეფიციენტები. ამ განტოლების სხვადასხვა დოზისთვის ამოხსნით, მათემატიკოსების დახმარებით გამოყვანილი იქნა  $\gamma$ ,  $\alpha$

და  $\beta$  კოეფიციენტები, რომლებიც შესაბამისად გამოვიდა: 0,016; 0,107 და 0,032 და წრფივი კვადრატული რეგრესიის განტოლებამ მიიღო შემდეგი სახე:

$$Y = 0,016 + 0,107 \times D + 0,032 \times D^2$$

ის საშუალებას იძლევა განისაზღვროს  $D$ , ანუ დასხივების დოზა, თუ ცნობილია  $Y$  - ანუ მიკრობირთვების რაოდენობა ერთ უჯრედზე. აღნიშნული განტოლება გამოიყენება სხეულის ჰომოგენური დასხივების დროს, სწორედ ამ უკანასკნელს აქვს ადგილი რადიაციულ წყაროსთან მანძილზე კონტაქტისას. ამიტომ, განტოლება ვარგისია შემდგომი ბიოდოზიმეტრიული კვლევისათვის. *in vitro* დასხივებით მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით ავაგეთ მიღებული მიკრობირთვების დოზაზე დამოკიდებულების მრუდი (ნახ. №1).



ნახაზი №1 *in vitro* დასხივებით მიკრობირთვების ინდუქციის მრუდი მრუდის მეტი სიზუსტისათვის მოვახდინეთ 7 დოზით *in vitro* დასხივებისას მიღებული მიკრობირთვების მაჩვენებლების რანჟირება 32 დოზისათვის. რანჟირების შედეგები მოყვანილია ცხრილში №3 და დიაგრამაზე №2.

**მაჩვენებლების შუალედურ დოზებზე რანჟირების შედეგები.**

ცხრილი №3

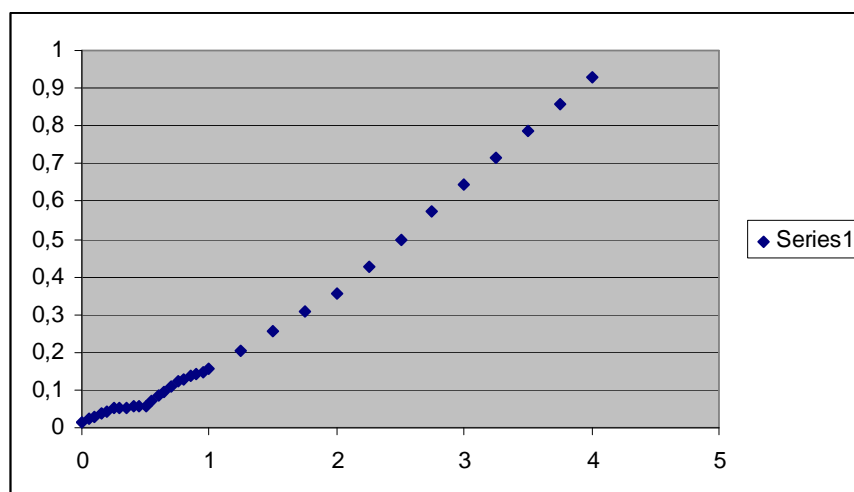
დოზა Gy	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4
ლმბი	0,016	0,0228	0,0296	0,0364	0,0432	0,05	0,0518	0,0536	0,0554

დოზა Gy	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8
ლმბი	0,0572	0,059	0,0716	0,0842	0,0968	0,1094	0,122	0,1286

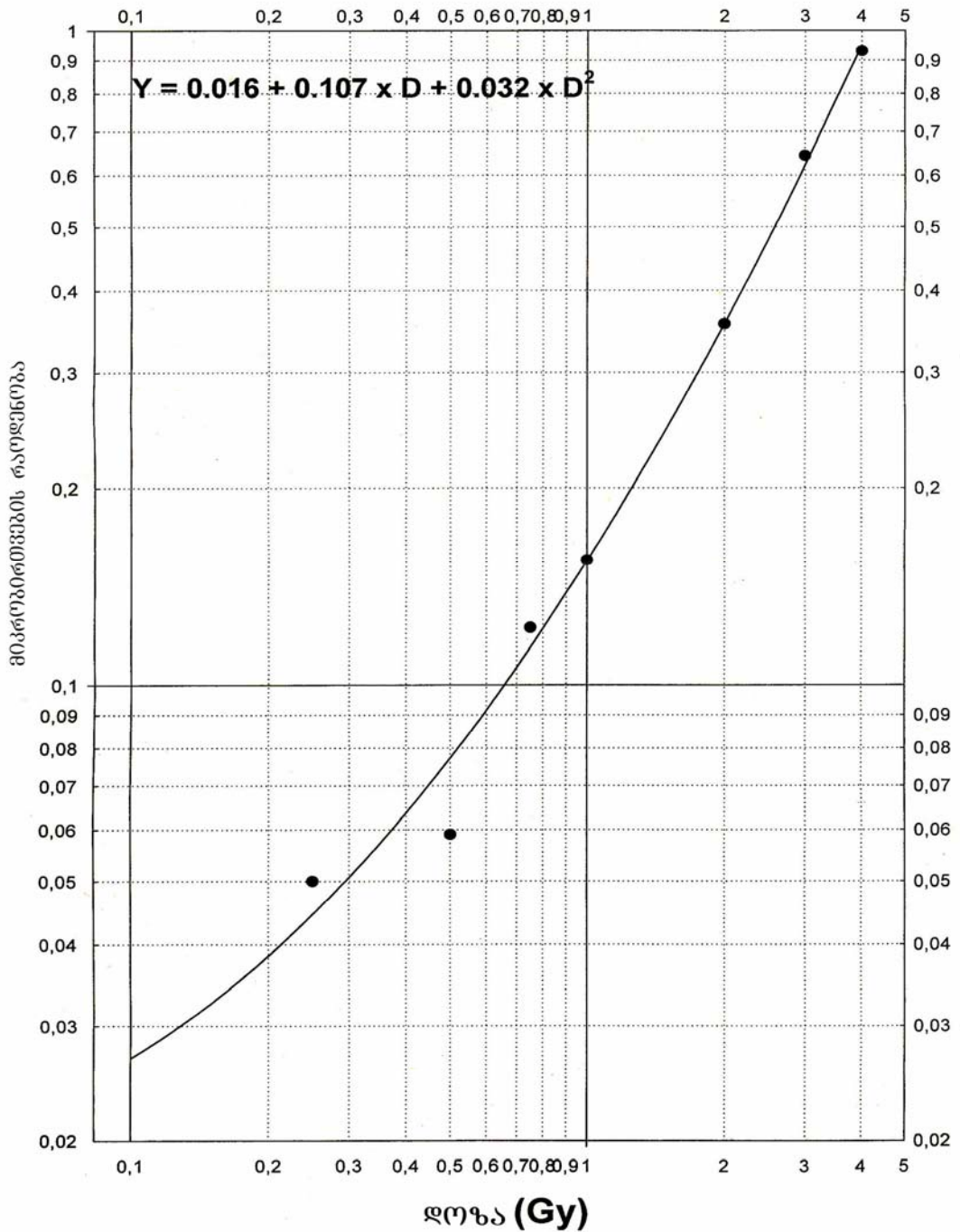
დოზა Gy	0,85	0,9	0,95	1,0	1,25	1,5	1,75	2,0
ლმბი	0,1352	0,1418	0,1484	0,155	0,20525	0,2555	0,30575	0,356

დოზა Gy	2,25	2,5	2,75	3,0	3,25	3,5	3,75	4,0
ლმბი	0,42775	0,4995	0,57125	0,643	0,71475	0,7865	0,85825	0,93

დიაგრამა №2



შედეგების საბოლოო განზოგადებით აგებული იქნა Cs<sup>137</sup> ზემოქმედებისას მიკრობირთვების ინდუქციის დოზა-პასუხის კალიბრული მრუდი რომელიც ქვემოთაა მოყვანილი (ნახაზი №2).



ნახაზი №2 მიკრობირთვების რადიაციაზე დამოკიდებულების დოზა-პასუხის კალიბრული მრუდი.

### 3.1.2 მიკრობირთვების დონის ფონური მაჩვენებლების შესწავლა

ჩვენი კვლევის შემდეგი საფეხური იყო მიკრობირთვების დონის ფონური მაჩვენებლების განსაზღვრა. აღნიშნული მაჩვენებელი მეტად ვარიაბელური სიდიდეა, რადგან ის უმეტესწილად ეკოლოგიურ სიტუაციაზეა დამოკიდებული

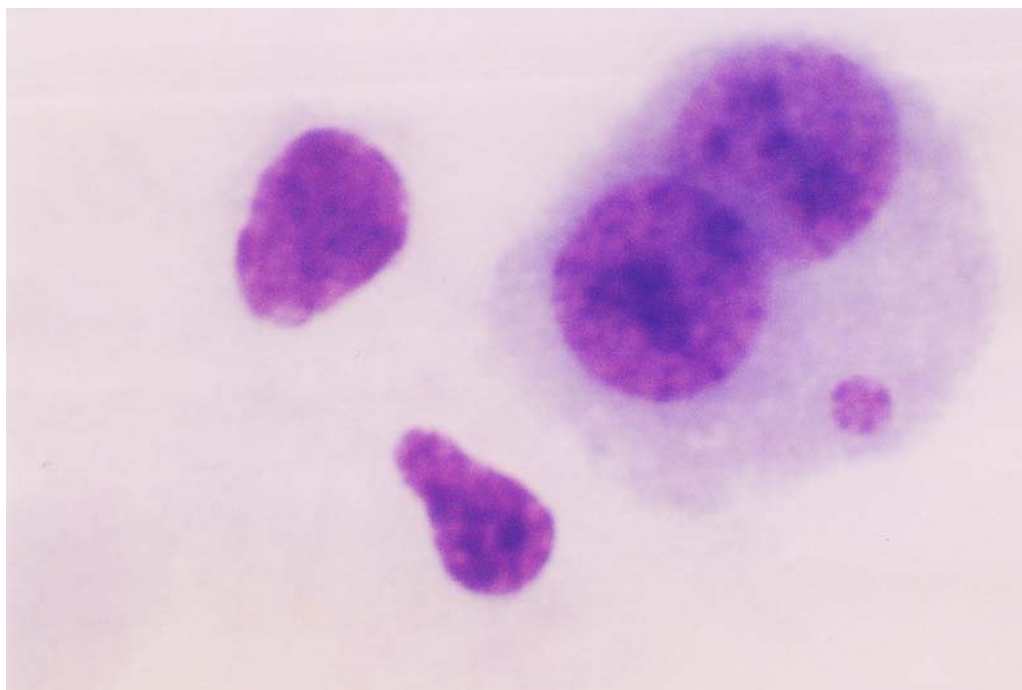
(62, 97, 104). ლიტერატურის მონაცემებით მისი მნიშვნელობა სხვადასხვა ქვეყნებისათვის 1000 ბინუკლეარულ უჯრედზე 2-დან 36-მდე მერყეობს (116, 167). ნაჩვენებია მისი ცვალებადობა ასაკსა და სქესთან კავშირში (74, 109, 112) და მრავალ სხვა ფაქტორთან დაკავშირებით (52, 118). თუმცადა რა თქმა უნდა არავინ დაობს მიკრობირთვების ფორმირებაში ისეთ მნიშვნელოვანი ფაქტორების როლზე, როგორცაა კლასტოგენურ-ანეუგენური მუტაგენები.

ყოველივე აღნიშნულის გათვალისწინებით, ჩვენ იდეალურ ვარიანტად ჩავთვალეთ, მიკრობირთვების ფონური სიხშირის დასადგენად გამოგვეკვლია ორივე სქესის, სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის, შედარებით კეთილსაიმედო ეკოლოგიურ პირობებში მცხოვრები და მომსახურე, პრაქტიკულად ჯანმრთელი ადამიანები, რომლებიც არ აღნიშნავდნენ მაიონებელი რადიაციის წყაროსთან კონტაქტს, გარდა ერთეული რენტგენოლოგიური გამოკვლევისა. შეირჩა 20-დან 45 წლამდე ასკის 52 კაციანი ჯგუფი, რომელიც აკმაყოფილებდა აღნიშნულ მოთხოვნებს. ამასთან იმის გათვალისწინებით, რომ ჩვენი საკვლევო კონტინგენტი ძირითადად სამხედრო მოსამსახურეები იქნებოდა, საკონტროლო ჯგუფში შევიყვანეთ ეკოლოგიურად კეთილსაიმედო ტერიტორიად მიჩნეულ ახალციხის სამხედრო ბაზის სამხედროებიც.

პერიფერიული სისხლის ბინუკლეარულ ლიმფოციტებში მიკრობირთვების გასაანალიზებლად კვლავ ვიყენებდით ციტოხალაზინით ბლოკირებული მიკრობირთვების კვლევის მეთოდს (CBMN). ბინუკლეარული უჯრედების მიკროსკოპირებისას ვიცავდით იმავე პირობებს, რომლებიც 3.1.1 ქვეთავში იყო მოყვანილი.

აღირიცხებოდა ერთი, ორი, სამი და მეტი მიკრობირთვის შემცველი უჯრედები და ისეთი ლიმფოციტებიც, რომლებიც საერთოდ არ შეიცავდნენ მიკრობირთვებს. სულ გაანალიზდა 40 000 ბინუკლეარული უჯრედი. გამოვლინდა 546 უჯრედი თითო მიკრობირთვით და 13 უჯრედი ორ-ორი მიკრობირთვით (სურათი№1). სამი და მეტი მიკრობირთვიანი უჯრედები არ

აღირიცხა.



სურათი №1. ბინუკლარული ლიმფოციტი 1 მიკრობირთვით.

საერთო ჯამში გამოვლინდა 572 მიკრობირთვი. ლმბი-ის საშუალო ფონური სიხშირე იყო  $0,01448 \pm 0,008342$ . ამ მაჩვენებლის მინიმალური მნიშვნელობა იყო 0,00, ხოლო მაქსიმალური 0,038. ცხრილში №4 და დიაგრამა №3-ზე ნაჩვენებია მიკრობირთვების განაწილება ჯანმრთელ პოპულაციაში.

**მიკრობირთვების ფონური მაჩვენებლები პერიფერიული სისხლის ბინუკლარულ ლიმფოციტებში.**

ცხრილი № 4

	სულ ბნ	ბნ 0 მბ-ით	ბნ 1 მბ- ით	ბნ 2 მბ- ით	სულ მბ	ლმბი
1	500	494	6		6	0,012
2	500	487	13		13	0,026
3	500	492	8		8	0,016
4	1000	986	14		14	0,014
5	1000	990	9	1	11	0,011
6	1000	988	12		12	0,012
7	500	483	15	2	19	0,038
8	500	490	10		10	0,02

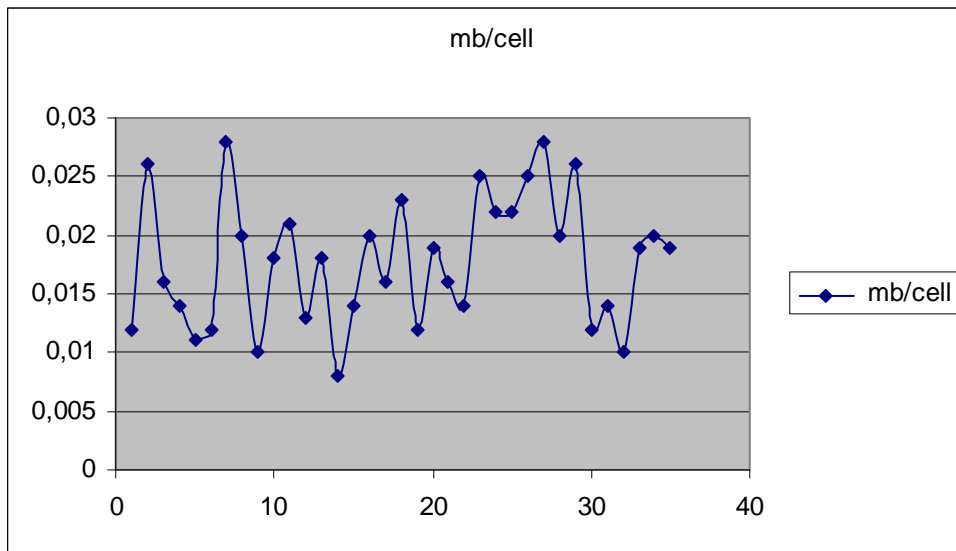
9	500	495	5		5	0,01
10	1000	983	16	1	18	0,018
11	1000	979	21		21	0,021
12	1000	988	11	1	13	0,013
13	500	491	9		9	0,018
14	500	496	4		4	0,008
15	500	493	7		7	0,014
16	500	490	10		10	0,02
17	500	492	8		8	0,016
18	1000	978	21	1	23	0,023
19	1000	988	12		12	0,012
20	1000	981	19		19	0,019
21	500	492	8		8	0,016
22	1000	987	12	1	14	0,014
23	1000	975	25		25	0,025
24	500	489	11		11	0,022
25	1000	978	22		22	0,022
26	1000	976	23	1	25	0,025
27	500	486	14		14	0,028
28	1000	980	20		20	0,02
29	500	487	13		13	0,026
30	500	494	6		6	0,012
31	500	494	5	1	7	0,014
32	500	490	10		10	0,02
33	1000	981	19		19	0,019
34	1000	981	18	1	20	0,02
35	1000	981	19		19	0,019
36	1000	986	14		14	0,014
37	500	499	1		1	0,002
38	1000	996	4		4	0,004
39	500	499	1		1	0,002
40	1000	981	18	1	20	0,02
41	1000	999	1		1	0,001
42	1000	990	10		10	0,01
43	1000	1000			0	0
44	1000	998	2		2	0,002
45	500	497	3		3	0,006
46	1000	997	3		3	0,003
47	1000	995	5		5	0,005
48	500	496	3	1	5	0,01



49	500	498	2		2	0,004
50	500	499	1		1	0,002
51	1000	480	19	1	21	0,021
52	1000	996	4		4	0,004
სულ	40000	39441	546	13	572	

მიკრობირთვების ფონური მაჩვენებლები.

დიაგრამა №3



საკონტროლო ჯგუფის მონაცემების სტატისტიკური კვლევით ნდობის ინტერვალი იყო 95%. (ცხრილი 15).

მბ-ს ფონური მაჩვენებლები ლიმფოციტებში

ცხრილი №5

საშუალო ლმბი	სტანდარტული შეცდომა	სტანდარტულ ი გადახრა	95% ნდობის ინტერვალი		Min ლმბი	Max ლმბი
0,01448	0,001157	0,008342	0,01627	0,02047	0,00	0,038

ჩვენს მიერ მიღებული ლმზი-ის საშუალო ფონური მაჩვენებელი -  $0,01448 \pm 0,008342$  შეესაბამება იმ შედეგს, რომელიც მანამდე დონორის სისხლის 2000 ბინუკლუარული ლიმფოციტის დასხივებამდე გამოკვლევით გვქონდა მიღებული და რომელიც იყო  $0,016 \pm 0,00$ . ასეთი ფონური მაჩვენებელი საქართველოში გარემოს დაბინძურების საშუალო ხარისხზე მიუთითებს.

### 3. 2 მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედების კვლევა სხვადასხვა ციტოგენეტიკური მეთოდების გამოყენებით

#### 3. 2. 1 მიკრობირთვების ტესტის გამოყენება ბიოდოზიმეტრიის მიზნით

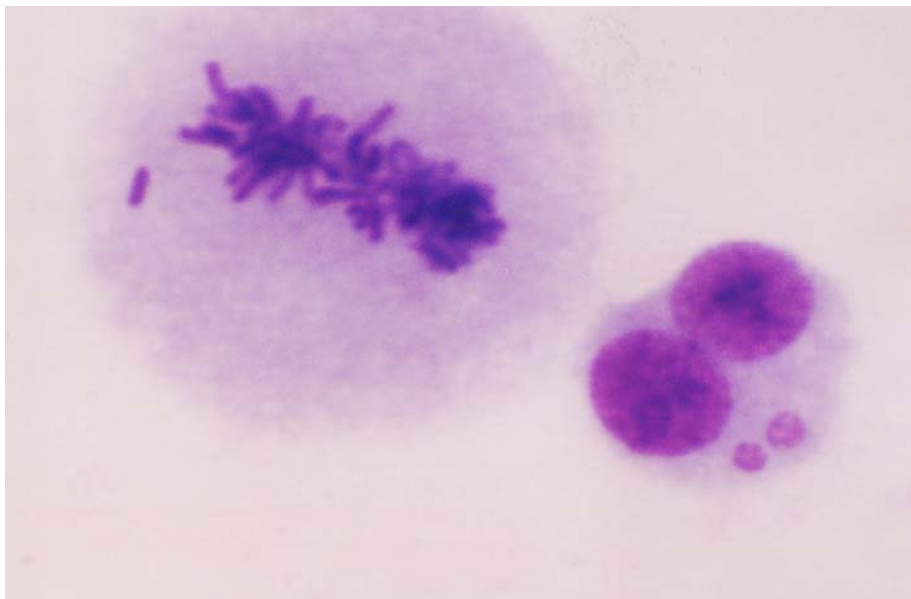
საკონტროლო მონაცემების შესწავლის შემდეგ შევუდექით იმ პირთა გამოკვლევას რომლებმაც სავარაუდოდ განიცადეს მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედება.

საქართველოს სამხედრო ბაზებზე აღმოჩენილ სხვადასხვა სიმძლავრის რადიოაქტიურ წყაროებთან უშუალო კონტაქტი შეიძლებოდა ჰქონოდა როგორც ამ ბაზების სამხედრო მოსამსახურეებსა და პერსონალს, ასევე ახლომდებარე ტერიტორიების მოსახლეობას. 1998-2005 წწ-ში სერიოზული სხივური ტრავმა ( $>1$  Gy) 18 ადამიანზე მეტმა მიიღო, გაცილებით მრავალრიცხოვანი კონტინგენტი კი განიცდიდა მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ზემოქმედებას. გამორიცხული არაა, რომ რადიოაქტიური ნივთიერების ფხვნილის ნამცეცები, სხვადასხვა აღჭურვილობოდან და იარაღიდან, მაგალითად ე. წ. ღამის ხედვის ხელსაწყოებიდან, მოხვედრილიყო სამხედროების სასუნთქ სისტემასა და საჭმლის მომწოდებელ ტრაქტში. იგივე ეხება მოსახლეობასაც, რომელიც სასოფლო სამეურნეო სამუშაოებს უშუალოდ იმ სამხედრო ბაზების მიმდებარე ტერიტორიებზე ატარებდა, სადაც დადგინდა ნიადაგის რადიაციური დაბინძურება.

საკვლევი ჯგუფები შეადგინეს იმ სამხედრო ნაწილების მოსამსახურეებმა, სადაც საბჭოთა ჯარების გასვლის შემდეგ აღმოჩენილი იქნა

სპეციალური კონტეინერის გარეშე მიტოვებული რადიაქტიური წყაროები. კერძოდ შვეისწავლეთ შირაქის, დედოფლისწყაროს, ფოთის, სენაკის და ვაზიანის ბაზების სამხედრო მოსამსახურეები და მახლობელ ტერიტორიებზე მცხოვრები მოსახლეობა. კვლევა ჩატარდა საერთაშორისო ტექნიკური ცენტრის გრანტის “საქართველოს სამხედრო ბაზების კომპლექსური მონიტორინგი G 564”-ის ფარგლებში, რომლის ერთერთ ნაწილს სამხედრო პირთა ბიოდოზიმეტრიული გამოკვლევა წარმოადგენდა. ლიმფოციტარული მიკრობირთვების ინდექსის გამოვლენის მიზნით, თითოეულ ადამიანს უტარდებოდა 500 ან 1000 ლიმფოციტის გამოკვლევა.

შირაქის და დედოფლისწყაროს სამხედრო ბაზების კონტინგენტში შვეისწავლეთ 27 სამხედრო მოსამსახურე და ბაზის პერსონალი. განვსაზღვრეთ პერიფერიული სისხლის ბინუკლეარულ ლიმფოციტებში მიკრობირთვების განაწილება. აღნიშნულ ჯგუფში სულ გაანალიზდა 21 000 უჯრედი. გამოვლინდა ერთ, ორ და სამ მიკრობირთვიანი უჯრედები (სურათი 12).



სურათი №2 ბინუკლეარული ლიმფოციტი ორი მიკრობირთვით

ამ ჯგუფში მინიმალური ლმზი იყო 0, 016; მაქსიმალური 0,72; საშუალო  $0,03133 \pm 0,013226$ . 0,2 Gy-ზე მაღალი დოზა დაუდგინდა 4 ადამიანს. მთლიანად ჯგუფში ლმზი იყო მაღალი, 10 ადამიანს ეს მაჩვენებელი 0.028-ზე მაღალი ჰქონდა, რაც თავის მხრივ ჩვენი წინა გამოკვლევით, კონტროლის მაქსიმალურ ინდექსს

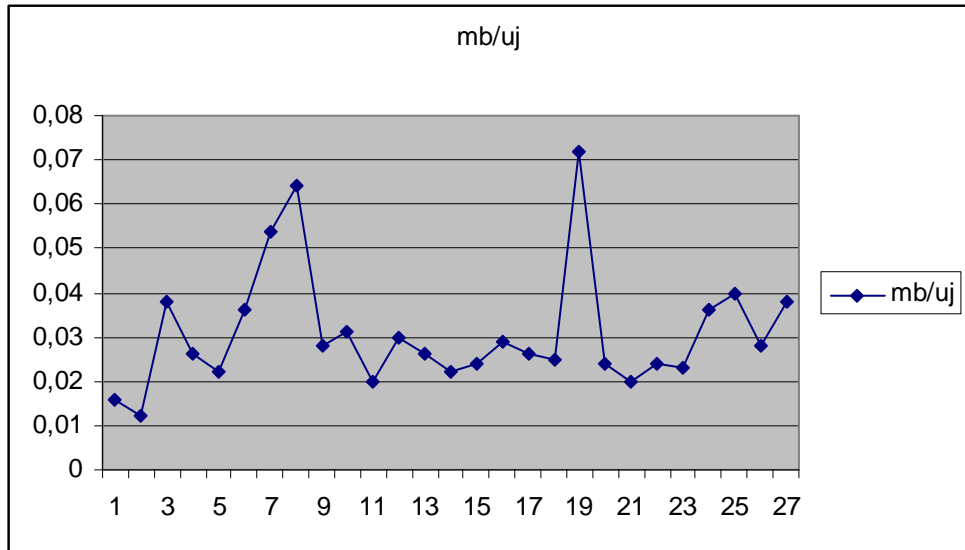
წარმოადგენდა. კვლევის შედეგები მოყვანილია ცხრილში №6 და დიაგრამაზე №4.

**შირაქის და დედოფლისწყაროს სამხედრო მოსამსახურეთა  
პრიფერულ სისხლის ლიმფოციტებში მიკრობირთვების მაჩვენებლები**

ცხრილი №6

№	სულ ბნ	ბნ 0 მბ- ით	ბნ 1 მბ- ით	ბნ 2 მბ- ით	ბნ 3 მბ-ით	სულ მბ	ლმბი	დოზა Gy
1	1000	985	14	1		16	0,016	
2	500	488	12			12	0,024	
3	500	487	13			13	0,026	
4	500	490	9	1		11	0,022	
5	1000	469	27	3	1	36	0,036	
6	1000	457	35	5	3	54	0,054	0,32
7	1000	452	36	8	4	64	0,064	0,4
8	500	487	12	1		14	0,028	
9	1000	981	18	1		20	0,02	
10	500	486	13	1		15	0,03	
11	500	489	9	2		13	0,026	
12	500	489	11			11	0,022	
13	500	490	8	2		12	0,024	
14	1000	975	22	2	1	29	0,029	
15	1000	478	19	3		25	0,025	
16	1000	942	47	8	3	72	0,072	0,46
17	500	489	10	1		12	0,024	
18	1000	981	18	1		20	0,02	
19	1000	980	16	4		24	0,024	
20	1000	980	17	3		23	0,023	
21	500	486	10	4		18	0,036	
22	1000	968	24	8		40	0,04	0,22
23	500	488	10	2		14	0,028	
24	1000	967	28	5		38	0,038	
25	500	483	16		1	19	0,038	
26	1000	975	19	6		31	0,031	
27	1000	477	20	3		26	0,026	
სულ	21 000	19737	493	75	13	682		

დიაგრამა №4



შემდეგ გამოსაკვლევ ჯგუფად შეირჩა ფოთის სამხედრო ბაზაზე მოსამსახურე 17 ადამიანი. გაანალიზდა 8500 ბინუკლარი. კვლევის შედეგად გამოვლინდა საშუალოზე მაღალი ლმბ ინდექსები, მინიმალური ინდექსი იყო 0,008; ხოლო მაქსიმალური 0,034, საშუალო  $0,02376 \pm 0,007067$ . ამ გამოკვლევის შედეგად 0,2 Gy-ზე მაღალი დოზა არავის არ დაუდგინდა, თუმცა მაჩვენებლები უფრო მაღალი იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში. შედეგები მოყვანილია ცხრილში №7 და დიაგრამაზე №8.

ფოთის სამხედრო ბაზის მოსამსახურეთა

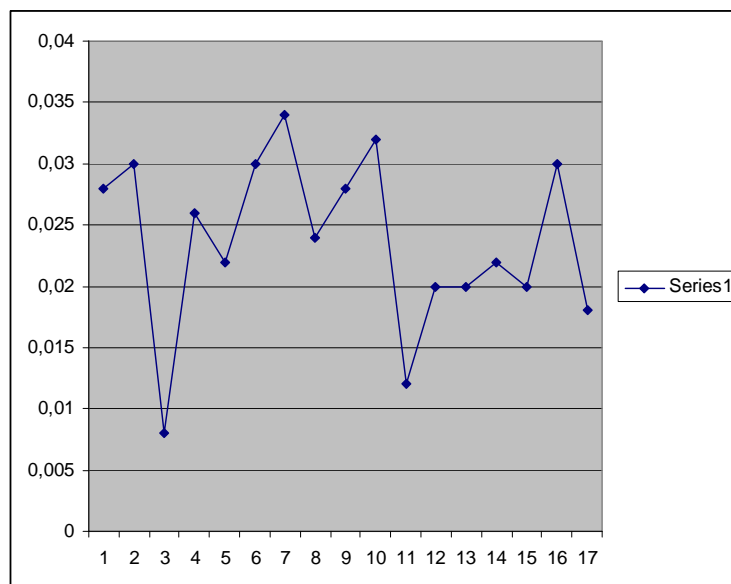
ლმბ-ის მაჩვენებლები.

ცხრილი №7

№	სულ ბნ	ბნ 0 მბ-ით	ბნ 1 მბ-ით	ბნ 2 მბ- ით	სულ მბ	ლმბი
1	500	486	10	2	14	0,028
2	500	485	11	2	15	0,03
3	500	496	4		4	0,008
4	500	487	13		13	0,026
5	500	489	11		11	0,022

6	500	487	11	2	15	0,03
7	500	484	15	1	17	0,034
8	500	488	12		12	0,024
9	500	486	12	2	14	0,028
10	500	484	14	1	16	0,032
11	500	495	4	1	6	0,012
12	500	490	10		10	0,02
13	500	492	8	1	10	0,02
14	500	489	11		11	0,022
15	500	491	8	1	10	0,02
16	500	486	13	1	15	0,03
17	500	492	7	1	9	0,018
სულ	8 500	8321	164	15	366	

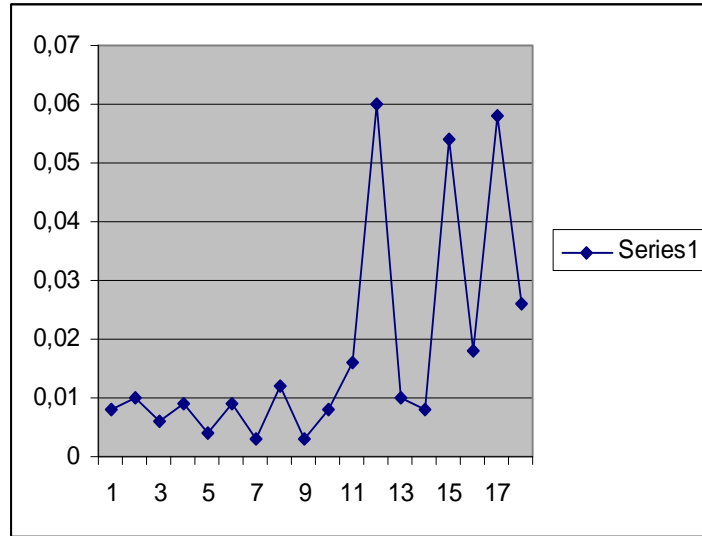
დიაგრამა №8



მომდევნო ექსპედიცია მოეწყო სენაკში, სადაც სამხედრო ბაზის მახლობლად ასევე იქნა აღმოჩენილი დაუცველი რადიექტიური წყარო. ამჯერად

გამოკვლევულ პირთა შორის რამდენიმე ადგილობრივი მოსახლევ იყო, რომელიც აღნიშნულ ტერიტორიასთან ძალიან ახლოს ცხოვრობდნენ. ჯგუფში შევიდა 18 ადამიანი. გაანალიზდა 12 500 ლიმფოციტი. მინიმალური ლმბი იყო 0,003, მაქსიმალური 0,06, საშუალო -  $0,01878 \pm 0,019289$ . 0,2 Gy-ზე მაღალი დოზა დაუდგინდა 3 ადამიანს. კვლევის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში 18 და დიაგრამაზე №9.

დიაგრამა №9



სენაკის სამხედრო ბაზის მოსამსახურეთა და ადგილობრივ მოსახლეთა ლმბ-ის მაჩვენებლები.

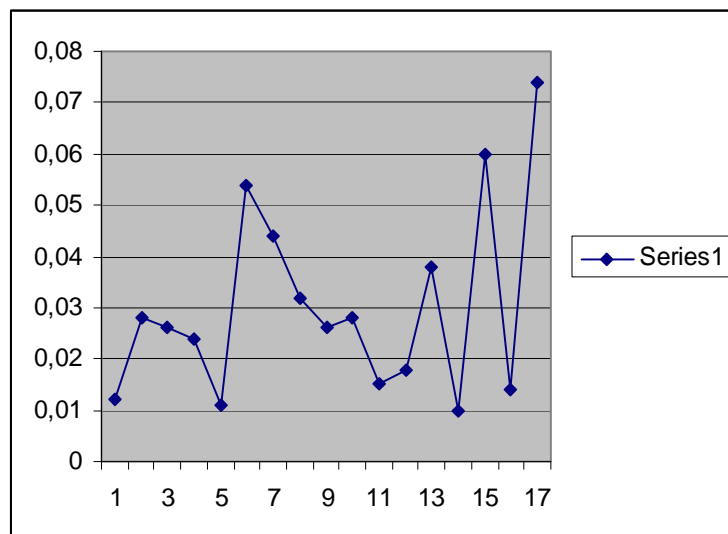
ცხრილი №8

№	სულ ბნ	ბნ 0 მბ-ით	ბნ 1 მბ-ით	ბნ 2 მბ-ით	ბნ 3 მბ-ით	სულ მბ	ლმბი	დოზა Gy
1	500	496	4			4	0,008	
2	500	495	5			5	0,01	
3	500	497	3			3	0,006	
4	1000	991	9			9	0,009	
5	500	498	2			2	0,004	
6	1000	992	7	1		9	0,009	
7	1000	997	3			3	0,003	
8	1000	988	12			12	0,012	
9	1000	997	3			3	0,003	
10	1000	992	8			8	0,008	
11	500	485	14	1		16	0,032	

12	1000	946	49	4	1	60	0,06	0,37
13	500	496	3	1		5	0,01	
14	500	496	4			4	0,008	
15	500	475	24		1	27	0,054	0,32
16	500	492	7	1		9	0,018	
17	500	474	23	3		29	0,058	0,36
18	500	488	11	1		13	0,026	
სულ	12500	12295	191	12	2	221		

შემდეგი საკვლევი ჯგუფი შეადგინა ვაზიანის ბაზის მახლობლად მცხოვრებმა მოსახლეობამ, რადგან აქ კონსტატირებული იქნა ნიადაგის რადიაციული დაბინძურება. ბიოდოზიმეტრის მიზნით, მიკრობირთვების დონე დავუდგინეთ საკვლევი ჯგუფის 17 წევრს. გაანალიზდა 11 500 უჯრედი. ამ ჯგუფში ლმბი-ის მაქსიმალური მაჩვენებელი იყო 0,074, მინიმალური – 0,01, საშუალო კი  $-0,03024 \pm 0,018475$ . მიღებული მაჩვენებლების და ზემოთმოყვანილი კალიბრული მრუდის გამოყენებით, 5 ადამიანისთვის განვსაზღვრეთ მიღებული ჯამური დოზა. კვლევის შედეგები მოყვანილია ცხრილში № 9 და დიაგრამაზე №10.

დიაგრამა №10





ამრიგად, ჩვენი კვლევის შედეგად მაიონებული რადიაციის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ გამოკვლეული 79 პიროვნებიდან 0,2 Gy-ზე მაღალი დოზა დაუდგინდა 12 ადამიანს. მათ ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ს/კ ინსტიტუტში ჩაუტარდა ჰემატოლოგიური გამოკვლევა. არცერთ მათგანს არ აღენიშნა მკვეთრად გამოხატული ცვლილება. რამოდენიმე პიროვნებას დინამიკაში განუვითარდა ლიმფოციტოზი, ზოგიერთს აღენიშნა მონოციტების რიცხვის მატება (იხ. ცხრ №10).

### ვაზიანის საკვლევი ჯგუფის ლმზ-ის მაჩვენებლები

ცხრილი №9

№	სულ ზნ	ზნ 0 მზ-ით	ზნ 1 მზ-ით	ზნ 2 მზ- ით	სულ მზ	ლმზი	დოზა Gy
1	500	495	4	1	6	0,012	
2	500	488	10	2	14	0,028	
3	500	487	11	2	13	0,026	
4	500	488	12		12	0,024	
5	1000	989	11		11	0,011	
6	500	477	19	4	27	0,054	0,32
7	1000	959	38	3	44	0,044	0,25
8	500	486	12	2	16	0,032	
9	500	487	13		13	0,026	
10	1000	473	26	1	28	0,028	
11	1000	986	13	1	15	0,015	
12	500	491	9		9	0,018	
13	1000	965	32	3	38	0,038	0,2
14	500	495	5		5	0,01	
15	500	471	28	1	30	0,06	0,37
16	1000	986	14		14	0,014	
17	500	466	31	3	37	0,074	0,47
სულ	11500	11189	288	23	332		

დადგინდა, რომ 0,2-0,5 Gy-ის ტოლი ეფექტური დოზის ზემოქმედების დონე ხასიათდება ქვეკლინიკური ცვლილებებით და მათი გამოვლენა ჰემატოლოგიური მაჩვენებლების კვლევით შეუძლებელია. როცორც ჩანს ასეთი დოზებისას სისხლმზადი სისტემა მუტაგენის ზემოქმედებაზე ჯერ კიდევ არ რეაგირებს. ეს ფაქტი კიდევ ერთხელ ასაბუთებს ციტოგენეტიკური კვლევის მნიშვნელობას.

**დასხივებულ პირთა ჰემატოლოგიური მაჩვენებლები**

ცხრილი №10

№	დოზა Gy	ლეიკოციტები 10 <sup>9</sup> ლ.	ლიმფოციტები %	მონოციტები %	ე.დ.ს. მმ/სთ-ში
1	0,37	3,8 / 4,6	20 / 28	9 / 10	12 / 2
2	0,32	4,0 / 7,6	17 / 25	1 / 4	10 / 7
3	0,36	3,6 / 6,1	20,5 / 25,5	7,5 / 11	24 / 12
4	0,32	4,75 / 5,2	17 / 36	8 / 10	22 / 4
5	0,4	3,14 / 4,5	21 / 23	21 / 23	5 / 4
6	0,32	7,8 / 5,0	40 / 25	12 / 9	5 / 2
7	0,25	4,1 / 5,1	20 / 27	9 / 4	24 / 6
8	0,46	7,55 / 6,5	19 / 29	5 / 10	2 / 3
9	0,22	4,5 / 6,6	22 / 22,5	10 / 2	
10	0,2	4,6	13	15	30
11	0,47	4,5 / 3,4	13 / 20	9 / 15	4 / 5
12	0,37	4,7 / 6,5	14,5 / 31	10 / 12	6 / 3

მთლიანად საკვლევი ჯგუფის სტატისტიკური კვლევის შედეგები მოყვანილია ცხრილში №11.

**საკვლევ ჯგუფებში პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების**

**მზ-ის სტატისტიკური მაჩვენებლები**

ცხრილი №11.

ჯგუფი	საშუალო ლმზი	სტანდარტული შეცდომა	სტანდარტული გადახრა	95% ნდობის ინტერვალი		Min ლმზი	Max ლმზი
1 შირაქი	0,03133	0,002545	0,013226	0,02610	0,03657	0,016	0,072
2 ფოთი	0,02376	0,001714	0,007067	0,02013	0,02740	0,008	0,034
3 სენაკი	0,01878	0,004546	0,019289	0,00919	0,02837	0,003	0,060
4 ვაზიანი	0,03024	0,004481	0,018475	0,02074	0,03973	0,010	0,074

სტატისტიკურად დამუშავდა საკონტროლო და საკვლევი ჯგუფების მონაცემებიც (ცხრილი №12).

**საკონტროლო და საკვლევი ჯგუფების  
სტატისტიკური მაჩვენებლები**

ცხრილი №12

ჯგუფი	N	საშუალო ლმბი	სტანდარტული ლი გადახრა	სტანდარტული ლი შეცდომა	t	df	p
საკონტროლო	52	0,01448	0,008342	0,001157	-5,114	129	<0,001*
საკვლევი	79	0,02661	0,015690	0,001765			

ჯგუფებს შორის შედარება მოხდა სტიუდენტის t კრიტერიუმით. ტესტმა აჩვენა მაქსიმალურად მნიშვნელოვანი განსხვავება მოცემულ ჯგუფებს შორის (p <0,001).

**3. 2. 2 მიკრობირთვების მაღალი ინდექსის მქონე პირთა**

**დიცენტრული ქრომოსომების კვლევა.**

მიკრობირთვების მეთოდის, ბიოდოზიმეტრიისათვის ვარგისიანობის შესამოწმებლად ლმბი-ის და კალიბრული მრუდის დახმარებით განსაზღვრული დოზები შევადარეთ კონვენციური მეთოდით, ანუ დიცენტრული ქრომოსომების აღრიცხვის გზით მიღებულ დოზებს. ამ მეთოდით კვლევა იმავე პროექტის ფარგლებში ჩვენსავე ლაბორატორიაში ხორციელდებოდა (9).

დიცენტრული ქრომოსომების საკვლევად გამოვიყენეთ IAEA-ს მიერ შემოთავაზებული მეთოდი (102, 106), რომელიც ემყარება არასტაბილური აბერაციების – დიცენტრული ქრომოსომების აღრიცხვას. კვლევა ტარდებოდა მურჭედის მოდიფიცირებული მეთოდით (156) კულტივირებული პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების 48-სთიან კულტურებში. ამ მეთოდისთვის ვსარგებლობდით ჩვენივე ლაბორატორიაში აგებული დოზა ეფექტის კალიბრული მრუდით და მიღებული განტოლებით:  $Y = 0,00156 + 0,035 \times D + 0,068 \times D^2$

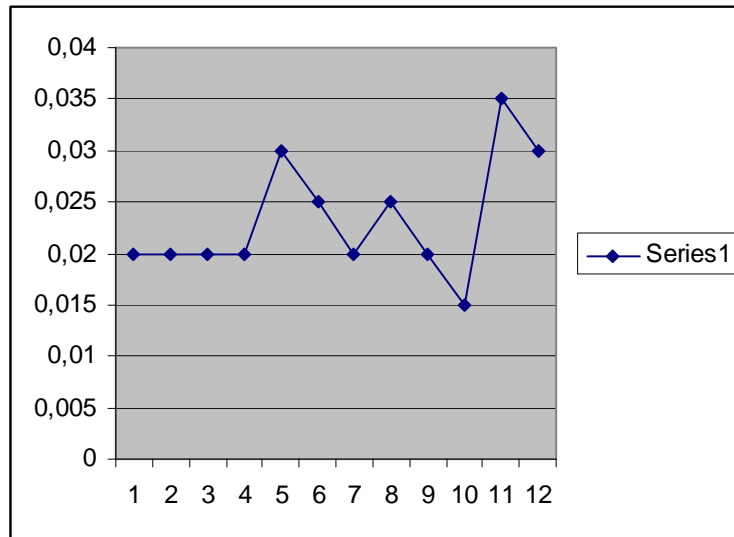
აღსანიშნავია, რომ ექსპერიმენტული მასალა იყო იგივე, რაც მიკრობირთვების in vitro კვლევისას. ანალიზისას ვიცავდით შემდეგი პირობებს: საკვლევი მეტაფაზა

იყო მრგვალი ფორმის; მის ახლოს არ იყო სხვა მეტაფაზა; ქრომოსომები კარგად იყვნენ გაფანტული და არ ფარავდნენ ერთმანეთს; მეტაფაზაში ქრომოსომების (ცენტრომერების) რაოდენობა იყო 46. თითოეულ შემთხვევაში ვიკვლევდით 100-200 მეტაფაზას. დიცენტრულ ქრომოსომებთან ერთად აღვრიცხავდით აცენტრულ ფრაგმენტებსაც. ვახდენდით შედეგების გადაანგარიშებას ერთ უჯრედზე, ანუ გამოვყავდა დიცენტრული ქრომოსომების ინდექსი – დქი. სულ გაანალიზდა 1700 მეტაფაზა, აღირიცხა 35 დიცენტრული ქრომოსომა, თავისი აცენტრული ფრაგმენტებით. დიცენტრული ქრომოსომების მაქსიმალური ინდექსი იყო 0,035, მინიმალური – 0,02, საშუალო 0,027. დქი-ის და დიცენტრული ქრომოსომების კალიბრული მრუდის გამოყენებით თორმეტივე პიროვნებას დავუდგინეთ მაიონებელი რადიაციის მიღებული დოზა. შედეგები მოყვანილია ცხრილში №13 და დიაგრამაზე №11.

ცხრილი №13

№	მეტაფაზების რ-ბა	დიც. ქრ-ები	აც. ფრ-ები	დქი	დოზა Gy
1	100	2	3	0,02	0,32
2	100	2	4	0,02	0,32
3	200	4	6	0,02	0,32
4	100	2	3	0,02	0,32
5	100	3	4	0,03	0,41
6	200	5	6	0,025	0,35
7	100	2		0,02	0,32
8	200	5	8	0,025	0,35
9	100	2	5	0,02	0,32
10	200	3	5	0,015	0,25
11	200	7	11	0,035	0,49
12	100	3	7	0,03	0,43

დიაგრამა №11



დიცენტრული ქრომოსომების აღრიცხვითა და ლიმფოციტებში მიკრობირთვების კვლევით მიღებული მონაცემების შედარებამ დაადასტურა მიკრობირთვების მეთოდის მაღალი სანდოობა. ცხრილი №14.

ლმზი-ით და დქი-ით გამოთვლილი

დოზები

ცხრილი №14.

№1	დქი	დოზა დიც-ით. Gy	ლმზი	დოზა მზ-ით Gy
1.	0,02	0,32	0,06	0,37
2.	0,02	0,32	0,054	0,32
3.	0,02	0,32	0,058	0,36
4.	0,02	0,32	0,054	0,32
5.	0,03	0,41	0,064	0,4
6.	0,025	0,35	0,054	0,32
7.	0,02	0,32	0,044	0,25
8.	0,025	0,35	0,072	0,46
9.	0,02	0,32	0,04	0,22
10.	0,015	0,25	0,038	0,2
11.	0,035	0,49	0,074	0,47
12.	0,03	0,43	0,06	0,37

შედეგების სტატისტიკური შედარებისთვის გამოვიყენეთ შედარების არაპარამეტრული მეთოდი უილკოქსონ-მანნა-უიტნის კრიტერიუმი (იხ. ცხრ № 15). დოზებს შორის არ გამოვლინდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ( $p < 0,05$ ), ანუ დადასტურდა მიკრობირთვების კვლევის, როგორც დამოუკიდებელი ბიოდოზიმეტრიის მეთოდის ეფექტურობა.

### დქი და ლმზი მაჩვენებლების

### სტატისტიკური შედარება

ცხრილი №15

დოზა Gy	N	საშუალო	სტანდარტული გადახრა	სტანდარტული შეცდომა	მანნა-უიტნის კრიტ.
დქი-ით	12	0,3500	0,06396	0,01846	0,379
ლმზი-ით	12	0,3383	0,08548	0,02467	0,379



სურათი №4 დიცენტრული ქრომოსომა აცენტრული ფრაგმენტით.

### 3.2.3 აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების კვლევა მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ზემოქმედებისას

დიცენტრული ქრომოსომების გამოკვლევისას ჩვენი ყურადღება მიიქცია აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების ინდექსის (აქაი), ანუ ერთ უჯრედზე აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების რიცხვის ზრდამ. აღსანიშნავია, რომ ქიმიური მუტაგენებით ზემოქმედებისას, აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების რიცხვის ზრდას, მრავალი მკვლევარი აღნიშნავს (17, 158, 159, 220). ამიტომ ჩვენთვის საინტერესო იყო ამ მაჩვენებლის გამოკვლევა ფიზიკური მუტაგენის ზემოქმედების დროს. ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები კოლხიციინის დოზასთან დაკავშირებით აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების რიცხვის ზრდის შესახებ (17), ამის გამო ჩვენ როგორც საკონტროლო, ასევე საკვლევ ჯგუფში ვიყენებდით კოლხიციინის ერთდაიგივე რაოდენობას. შესაბამისად სხვაობა საკვლევ ჯგუფსა და საკონტროლო ჯგუფს შორის შეიძლება მივაწეროთ მხოლოდ რადიაციის ზემოქმედებას.

აკროცენტრული ქრომოსომების ბირთვაკმაორგანიზებელი უბნების (NORs) აქტივობის შესასწავლად პრეპერატების ნაწილს ვღებავდით  $AgNO_3$ -ით (35). რომელიც სპეციფიკურია ბირთვაკმაორგანიზებელი რეგიონისთვის. ამ დროს იღებება ქრომოსომების მხოლოდ ის უბნები, რომლებიც აქტიურად ფუნქციონირებდნენ წინამორბედ ინტერფაზაში. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ,  $Ag$ -ით NORs ბენდირებისას ხდება ტრანსკრიპციულად აქტიური 18S და 28S რიბოსომული ცისტრონების შემცველი უბნების შეღებვა.

კვლევა ტარდებოდა იმავე პრეპარატებზე, რომელზეც შევისწავლეთ დიცენტრული ქრომოსომები. იმის გამო, რომ აქტიურ უბნებში ვერცხლის ხსნარიდან ხდება ვერცხლის იონების აღდგენა, ტრანსკრიპციულად აქტიური უბნები პრეპარატზე მოვერცხლისფრო ძაფების ან წერტილების სახით ჩანს. რაც საშუალებას იძლევა შევაფასოთ საკვლევ უჯრედის ფუნქციური აქტივობა.

აღნიშნულ პრეპარატებზე ბირთვაკის მათორგანიზებლების აქტივობას ვაფასებდით ორი კრიტერიუმით: აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების სიხშირის აღრიცხვით და მოვერცხლილი სეგმენტების ზომის მიხედვით.

შედეგების გადაანგარიშება ხდებოდა ერთ უჯრედზე, ანუ ვითვლიდით აქაი-ს. ასოცირებულ ჯგუფს, მიუხედავად მასში მონაწილე აკროცენტრული ქრომოსომების რაოდენობისა, განვიხილავდით როგორც ერთ ასოციაციას. კვლევის დროს 0-დან 1,0 Gy-მდე დიაპაზონში აღნიშნა აქაი-ს აშკარა მატება (237, 238). ამ მოვლენას ადგილი ჰქონდა მცირე დოზებით ხანგრძლივი ზემოქმედებისას (საკვლევი ჯგუფი), მაშინ როცა ამავე დოზების ერთჯერადი ზემოქმედება (in vitro დასხივებული დონორის სისხლი) ყოველთვის არ იძლეოდა საშუალებას, მოგვეხდინა ქრომოსომული დარღვევების რეგისტრაცია.

აქაი-ის ცვალებადობის მნიშვნელობის განსაზღვრის მიზნით ჩავატარეთ ლიმფოციტების ციტოგენეტიკური პარამეტრების სტატისტიკური ანალიზი შემდეგ ჯგუფებში:

1. in vitro დასხივებულ დონორის სისხლში.
2. დასხივებულ პირებში.
3. საკონტროლო ჯგუფში.

გაანალიზდა დონორის in vitro დასხივებული 7095 მეტაფაზა. შედეგები მოყვანილია ცხრილში №16. მინიმალური აქაი იყო 0,0015, მაქსიმალური 1,2. როგორც №16 ცხრილიდანაც ჩანს, 0-დან 1,0 Gy-მდე დოზის მატებასთან ერთად ადგილი ჰქონდა ასოციაციების ინდექსის ზრდას, მაღალ დოზებზე კი თანდათან კლებას.

**დონორის სისხლის in vitro დასხივებით**

**ინდუცირებული დქი და აქაი**

ცხრილი №16

№	დოზა Gy	მეტაფაზების რ-ბა	დქი	აქაი
1	0	2000	0,0015	0,42
2	0,25	1390	0,0122	0,75
3	0,5	1000	0,035	0,77



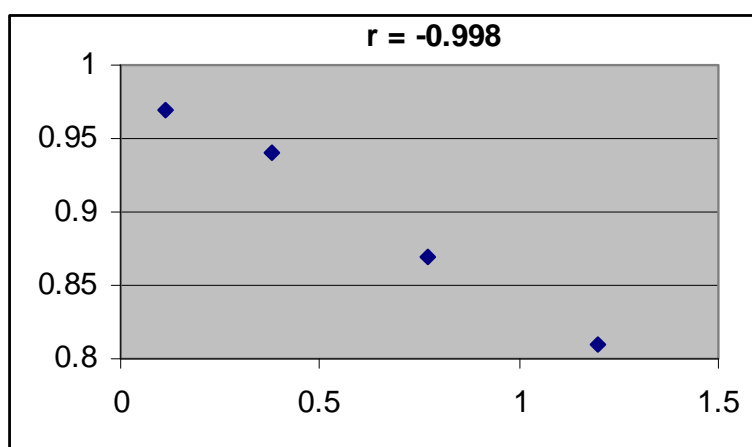
4	0,75	1000	0,049	0,81
5	1,0	1000	0,114	0,97
6	2,0	280	0,382	0,94
7	3,0	225	0,773	0,87
8	4,0	200	1,2	0,81

1,0-დან 4,0 Gy-მდე დიაპაზონში, აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების ინდექსების დიცენტრული ქრომოსომების ინდექსებთან შედარების გზით, ამ ორ სიდიდეს შორის გამოვლინდა წრფივი დამოკიდებულება. კორელაცია იყო უარყოფითი და მაღალი:  $r = -0,098$ .

აქაი-ს სტატისტიკური დამუშავებისას ვიყენებდით ზემოთ უკვე მოყვანილ, დიცენტრული ქრომოსომების ინდექსით მიღებულ ფორმულას:

$$Y = 0,00156 + 0,035 \times D + 0,068 \times D^2 \quad (1)$$

დიაგრამა №12.



X ღერძზე ათვლილია დიცენტრული ქრომოსომების ინდექსი, Y-ზე აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების ინდექსი.

ასეთმა დამოკიდებულებამ საშუალება მოგვცა 1,0 \_ 4,0 Gy დიაპაზონში, ერთ უჯრედზე გადაანგარიშებით გამოგვეყვანა დიცენტრული ქრომოსომების რიცხვსა და აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების რიცხვს შორის დამოკიდებულების განმსაზღვრელი ფორმულა, ანუ ამ დიაპაზონში ასოციაციების რაოდენობის მიხედვით შეიძლება გამოვითვალოთ ერთ უჯრედზე დიცენტრული ქრომოსომების რიცხვი:

$$Y = 6,519155 - 6,57581 \times A \quad (2)$$

სადაც A – აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების რიცხვია ერთ უჯრედზე. მიღებული დამოკიდებულება საშუალებას იძლევა ფორმულა (1)-ის გამოყენებით განვსაზღვრეთ კავშირი ასოციაციების ინდექსსა და დასხივების დოზას შორის:

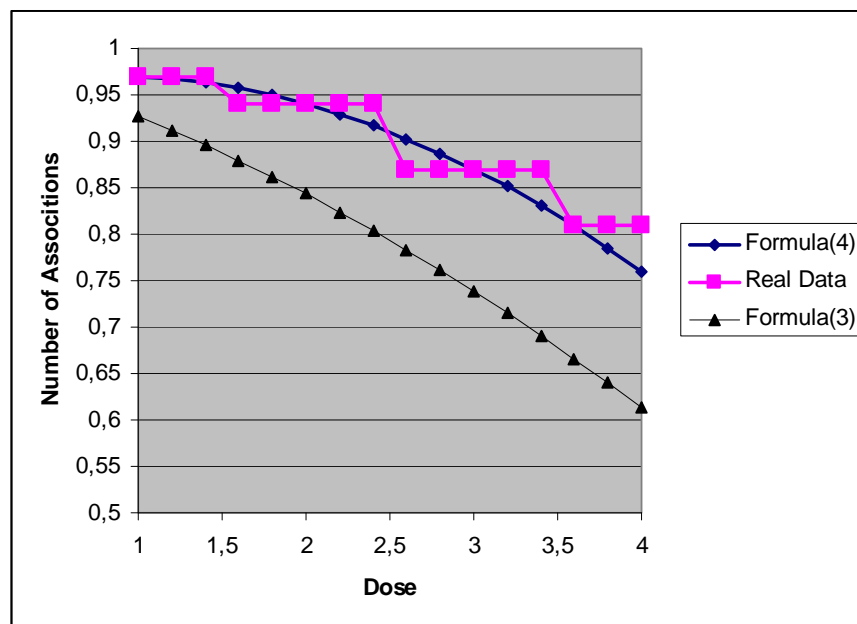
$$A = 0,99115 - 0,05323 \times D - 0,01034 \times D^2 \quad (3)$$

მაშინ, აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების ინდექსსა და შთანთქმულ დოზას შორის უშუალო კავშირი შეიძლება გამოიხატოს in vitro მიღებული ემპირიული მონაცემების რეგრესიული ანალიზით (2, 4, 108).

$$A = 0,96 + 0,03 \times D - 0,02 \times D^2 \quad (4)$$

მიღებული შედეგების შედარებამ გვიჩვენა, რომ ფორმულა (4) უფრო ზუსტი და კორექტულია, ვიდრე ფორმულა (3), რაც კარგად ჩანს დიაგრამა №13-ზე.

დიაგრამა №13.



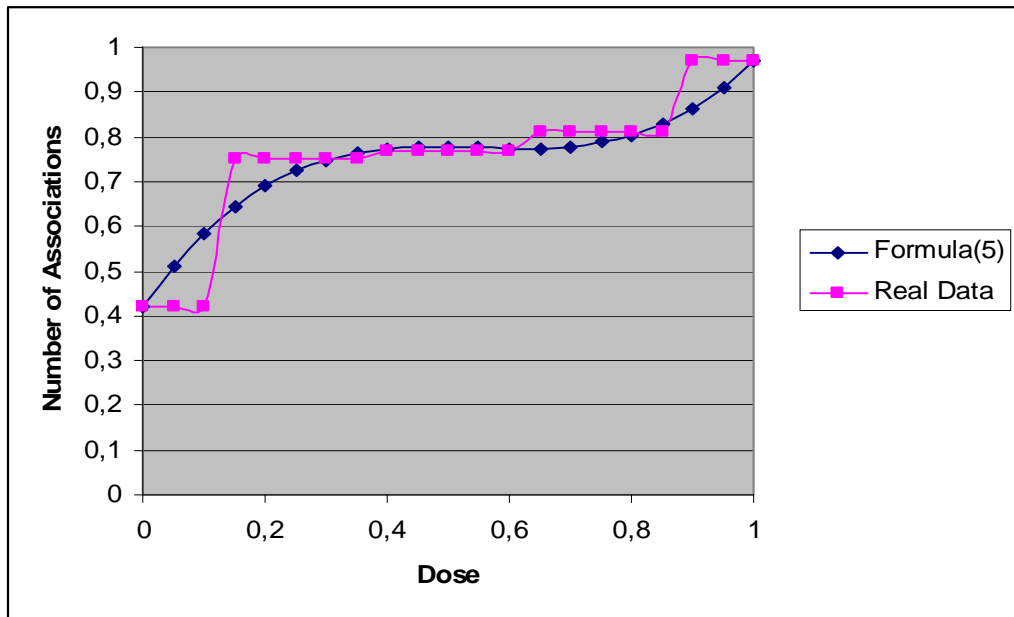
რაც შეეხება დაბალ დოზებს (0-დან 1,0 Gy-მდე), ამ დიაპაზონშიც ასოციაციების და დიცენტრული ქრომოსომების ინდექსებს შორის კორელაცია ისევ მაღალი რჩებოდა  $r = 0,832$ , მაგრამ ის უკვე დადებითი იყო და ამ ორ სიდიდეს შორის დამოკიდებულება აღარ იყო წრფივი. აღნიშნულ დიაპაზონში ასოციაციების ინდექსის დოზაზე დამოკიდებულების გამოსავლენად, მიღებული

შედეგების რეგრესიული ანალიზის საფუძველზე გამოყვანილი იქნა შემდეგი ფორმულა:

$$A = 0,42 = 2 D - 3,7 D^2 + 2,25 D^3 \quad (5)$$

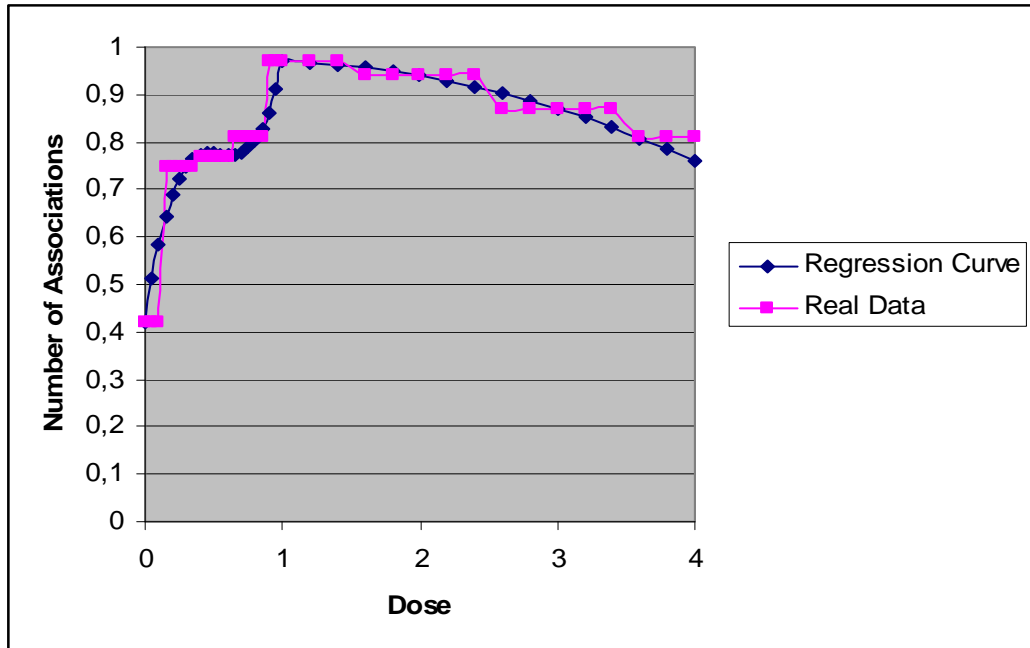
სადაც უკვე გამოვლინდა კუბური დამოკიდებულება (დიაგრამა №14)

დიაგრამა №14



(4) და (5) ფორმულების გაერთიანებით, მიღებულ დოზაზე ასოციაციების ინდექსის დამოკიდებულება 0-დან 4,0 Gy-მდე დიაპაზონში შემდეგ სახეს იღებს (დიაგრამა №15):

დიაგრამა №15.



დასხივებულ პირთა კვლევისას ვითვალისწინებდით აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციებსა და მიღებულ დოზას შორის in vitro დასხივებით მიღებული დამოკიდებულებებს (4) და (5). ეს პირები თავის მხრივ დავეყავით ორ ჯგუფად, პირველ ჯგუფში შევიდა სამი პიროვნება, რომლებიც უბედური შემთხვევის შედეგად ძლიერად დასხივდა და რომელთა გამოკვლევაც ჩვენს ლაბორატორიაში სპეციალური პროგრამის ფარგლებში განხორციელდა. მეორე ჯგუფი შეადგინა 35 სამხედრო მოსამსახურემ, რომლებიც მცირე დოზებით ქრონიკულ დასხივებას განიცდიდნენ

პირველი ჯგუფის წევრები დასხივდნენ დაუცველი მაღალაქტიური ( $130 \times 10^{13}$  Bq) თერმოელექტრონული გენერატორით (Sr90). როგორც ატომური უსაფრთხოების საერთაშორისო სააგენტოს სპეციალურმა კომისიამ დაადგინა, X-სხივების დოზა 1მ-ზე კონტაქტისას იყო 1 Gy, ხოლო უშუალო კონტაქტისას-240 Gy.

თითოეულ შემთხვევაში გაანალიზდა 500 -500 მეტაფაზა (სულ 1500). საკვლევი პარამეტრები მოყვანილი ცხრილში №17.

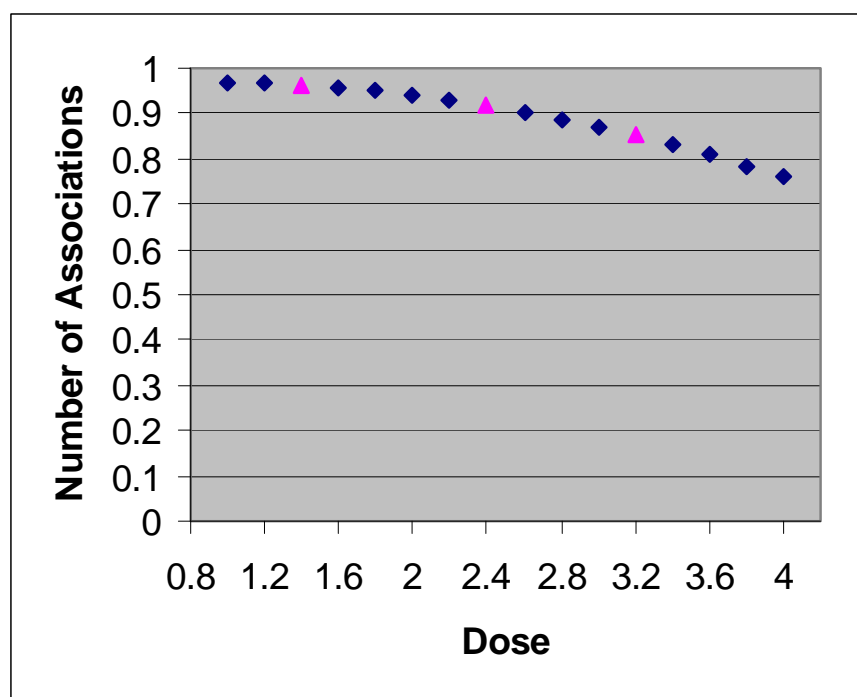
**მაღალი დოზით დასხივებულ პირთა ინდექსები**

ცხრილი №17

№	დოზა Gy	დქი	აქაი
1	2,8	0,6	0,9
2	3,3	0,91	0,87
3	1,2	0,14	0,91

ასოციაციების ინდექსის დიაგრამა №15-ზე დადებით, რომელიც თავის მხრივ 1,0 – 4,0 Gy დიაპაზონში in vitro დასხივებისას მიღებული შედეგების განზოგადებითაა მიღებული, მივიღეთ შემდეგი სურათი (დიაგრამა №16).

დიაგრამა №16.

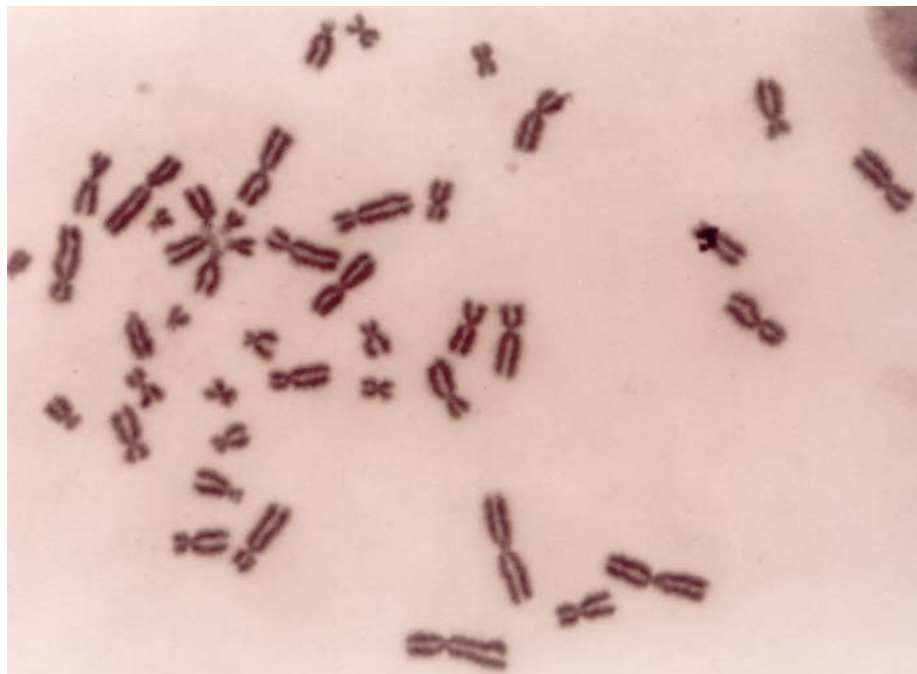


◆ - აქაის მნიშვნელობები მე-4 ფორმულის მიხედვით; ▲ - აქაის მნიშვნელობები მე-5 ფორმულის მიხედვით

მცირე დოზებით დასხივებული 35 ადამიანი შეირჩა ვაზიანის ბაზის მახლობლად მცხოვრებთაგან (16 ადამიანი) და დედოფლისწყაროს ბაზის

სამხედრო მოსამსახურეებისგან და ადგილობრივი მოსახლეებისგან (19 ადამიანი). როგორც უკვე ითქვა, ამ ბაზებზე სხვადასხვა სიმძლავრის რადიაქტიური წყაროები იქნა ამოღებული, ხოლო ნიადაგზე აღმოჩნდა რადიაქტიური ლაქები.

გამოსაკვლევ პირთა შორის შორის იყო 10 ადამიანი იმ 12 პიროვნებიდან, რომელთაც მიკრობირთვების და დიცენტრული ქრომოსომების კვლევით დაუდგინდათ დოზა 0,2 Gy -დან 0,48 Gy -მდე. თითო შემთხვევაში ანალიზდებოდა 200 მეტაფაზა.



სურათი №4 აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაცია

საკვლევნი ჯგუფის დანარჩენი წევრების დიცენტრული ქრომოსომების და მიკრობირთვების რიცხვი აღემატებოდა ფონურ მაჩვენებლებს, მაგრამ არ იძლეოდა იმის შესაძლებლობას, რომ მომხდარიყო მიღებული დოზის განსაზღვრა რადგან ის შეიძლებოდა 0,2 Gy-ზე ნაკლები ყოფილიყო. ყველა გამოკვლევულს აღენიშნებოდა აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების რაოდენობის მატებაც.

საკონტროლო ჯგუფად შეირჩა 17 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ადამიანი, ამ ჯგუფში დიცენტრული ქრომოსომების საშუალო რიცხვი ერთ უჯრედზე (დექი)

იყო 0.0015, ხოლო ასოციაციების (აქაი) –  $0,51 \pm 0,03$ . ამ ჯგუფში თითო შემთხვევაში ვიკვლევდით 200 მეტაფაზას.

სულ გამოვიკვლიეთ 11 9000 მეტაფაზა. საკვლევ ჯგუფებში ასოციაციებში ხშირად მონაწილეობდა 4 – 6 აკროცენტრული ქრომოსომა, მაშინ როცა კონტროლში ასოციაცია ჩვეულებრივ წარმოდგენილი იყო ორი, იშვიათად სამი ქრომოსომით.

ჯგუფების კვლევის შედეგები მოყვანილია ცხრილში №18.

ცხრილი №18.

ჯგუფი	დქი	აქაი
კონტროლი	0,0015	$0,51 \pm 0,03$
Iჯგ. (>1 Gy)	0,021	$0,83 \pm 0,05$
IIჯგ. (<1 Gy)	0,015	$0,87 \pm 0,033$

წინასწარ ჩატარებულმა სტატისტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ აქაი-სთან ერთად ყურადღება უნდა მიექცეს თითოეულ უჯრედში სხვადასხვა ტიპის ასოციაციების რიცხვსაც (აქაი (B) – სადაც B აღნიშნავს ასოცირებული ჯგუფის ტიპს: DD; DG; GG; DDG; და ა. შ.), რომელთა ჯამი შეადგენს ასოციაციების საერთო რიცხვს. ეს შემთხვევითი სიდიდეები (შესაკრებები აქაი(B)) ამჟღავნებენ გაცილებით მარტივ ბუნებას, ვიდრე მათი ჯამი – აქაი და ექვემდებარებიან პუასონის განაწილებას, მაშინ როცა მათ ჯამს, იმის გამო, რომ მისი ცალკეული შესაკრებები დამოუკიდებელი სიდიდეებია, გაცილებით რთული განაწილების ალბათობა აქვს.

შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ მიუხედავად დოზის სიდიდისა შესაკრებების მოდელის ანალიტიკური ფორმა არ იცვლება, იცვლება მხოლოდ ამ ერთ პარამეტრიანი მოდელის პარამეტრი  $\lambda$  B. ამრიგად ამ მოდელის პარამეტრი წარმოადგენს დოზის მათემატიკურ ფუნქციას ( $\lambda B = \lambda B(D)$ ), რაც თავის მხრივ

საშუალებას იძლევა პარამეტრის მნიშვნელობის მიხედვით განვსაზღვროთ დოზა.

ჩვენი ყურადღება მიიქცია აკროცენტრული ქრომოსომების თანამგზავრული ძაფების დაგრძელებამ, რაც მათი დეჰეტეროქრომატინიზაციის შედეგია. ითვლება, რომ ასოციაციების სიხშირე დამოკიდებულია თანამგზავრების კონდენსაციის ხარისხზე (28, 126), ხოლო დაგრძელებულ ძაფიანი ქრომოსომები ავლენენ ასოციაციების წარმოქმნის ტენდენციას.

ბირთვაკმაროგანიზებელი უბნების  $\text{AgNO}_3$ -ით შეღებვამ გამოავლინა დადებითი რეაქცია, რაც ამ უბნების ტრანსკრიფციული აქტივობის მატებაზე მიუთითებდა (219).

რადიაციის მცირე დოზებზე აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების რიცხვის მატება მეტყველებს უჯრედულ აქტივობაზე (უჯრედული რეზერვების მობილიზაცია). ჩვენი აზრით, ეს მოვლენა შეიძლება ჩაითვალოს უჯრედის პირველ პასუხად (ინდიკაციური აქტივობა, ან სტადია) მცირე ინტენსივობით გაღიზიანებისას. შთანთქმული დოზის დიდი მნიშვნელობების დროს შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს უჯრედის ინდიკაციური მექანიზმების უჯრედული რეზერვების განლევას (აქაი-ის დაქვეითება), ან ისინი აღარ ასრულებენ წამყვან როლს და სანაცვლოდ აქტივირდება უჯრედის სისტემის რეგულაციასა და კონტროლზე პასუხისმგებელი სხვა რგოლები.

ჩვენს მიერ გამოკვლეული რადიონუკლიდებით დაბინძურებულ ტერიტორიებზე მცხოვრები პირები განიცდიდნენ მცირე დოზების ხანგრძლივ, ქრონიკულ დასხივებას და განსაზღვრული დოზა იყო არა ერთჯერადი, არამედ ჯამური. ამ შემთხვევაში ვერ მოხერხდა დოზასა და აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების ინდექსს შორის იმ დამოკიდებულების გამოვლენა, რომელიც ასახულია ფორმულაში (5) *in vitro* დაბალი დოზებისთვის.

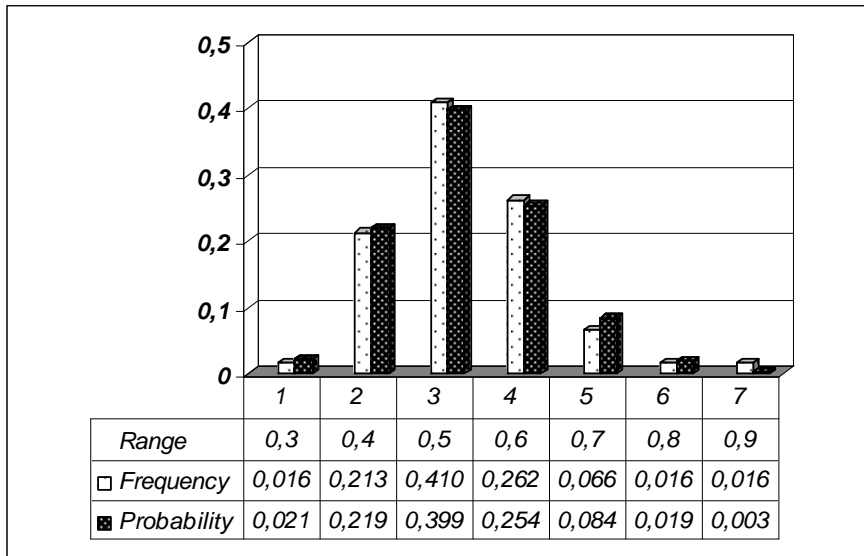
პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში მაიონებული რადიაციის მცირე დოზების ზემოქმედებისას, აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების წარმოქმნის ფენომენის მნიშვნელობის განსაზღვრისათვის გამოვიყენეთ ერთ უჯრედზე ასოციაციური ჯგუფების რიცხვის ალბათობის მოდელი. მონაცემების ბაზად გამოყენებული იქნა საკონტროლო ჯგუფის 17 პირის მონაცემები. ყველაზე უფრო შესაფერისი აღმოჩნდა მაქსიმალური სანდოობის მეთოდით შეფასებული პარამეტრების მქონე ლოგ-ნორმალური მოდელი ( $a = -0,636371$ ;  $s = 0,183521$ ).



შემოთავაზებული მოდელის ადეკვატურობა შემოწმდა თანხმობის კრიტერიუმ  $\chi^2$ -ით.  $\chi^2 = 3,74 < 7,754 = \chi^2(4; 0,95)(2, 4, 108)$ .

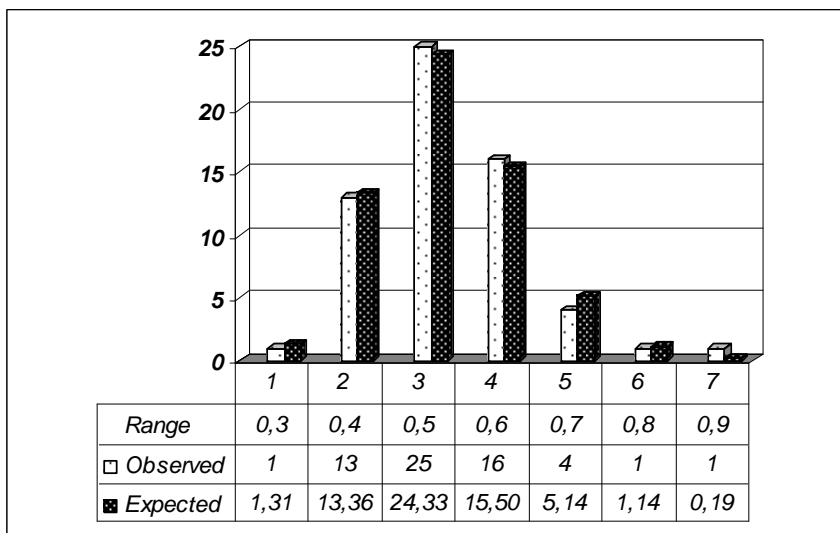
აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების ინდექსის განაწილების ემპირიული და თეორიული სიმკვრივები მოყვანილია დიაგრამაზე №17.

დიაგრამა №17



ხოლო იგივე მაჩვენებლის რეალური და მოსალოდნელი სიხშირეები წარმოდგენილია დიაგრამაზე №18.

დიაგრამა №18



დედოფლისწყაროსა და ვაზიანის ჯგუფებიდან მიღებული აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების ინდექსები შედარდა თეორიულ

მოდელს. გამოყენებული იყო კოლმოგოროვის თანხმობის კრიტერიუმი. შედარების გზით მიღებულმა შედეგებმა დაადასტურა შემოთავაზებული თეორიული მოდელიდან გადახრა ( $T1 = 3,74575$  და  $T2 = 3,63081$ . 95% დასაშვები კრიტიკული წერტილით 1,358).

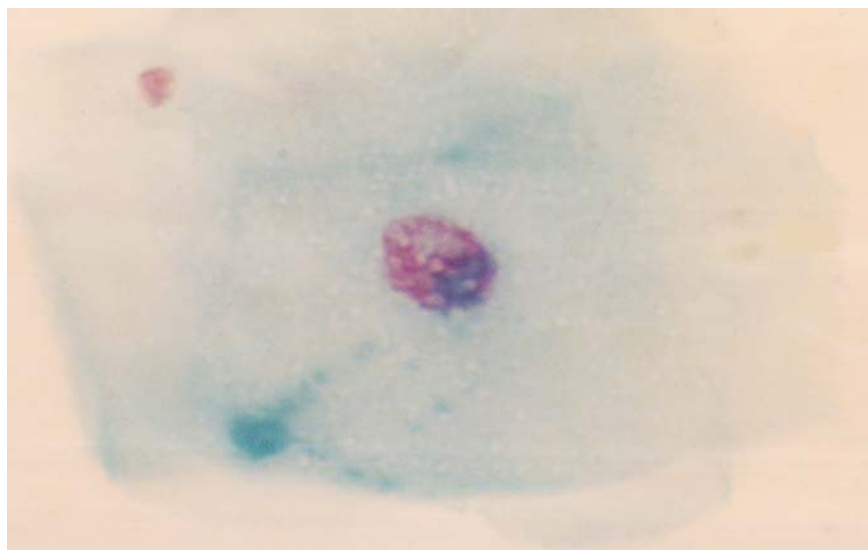
ამრიგად მიღებული იქნა მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ზემოქმედებისას, აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების წარმოქმნის ფენომენის სტატისტიკური დასაბუთება. ისეთ შემთხვევებშიც კი, როცა მცირე დოზებით დასხივებაზე ექვისას, გამოვლენილი დიცენტრული ქრომოსომების რიცხვი არ იძლევა დოზის განსაზღვრის საშუალებას, აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების რიცხვის ზრდამ უნდა გვაფიქრებინოს, რომ საქმე გვაქვს რადიაციის მცირე დოზებით ქრონიკულ დასხივებასთან.

### 3.2.4 მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედების დადგენის მიზნით მიკრობირთვების კვლევა ექსფოლაციურ უჯრედებში

ჩვენმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ რადიაციული ზემოქმედების დროს, პერიფერიული სისხლის ბინუკლუარულ ლიმფოციტებში მიკრობირთვების რაოდენობა მეტად ინფორმატიული მარკერია, თუმცა არის სიტუაციები, როცა აუცილებელია კვლევის უფრო მარტივი, იაფი და სწრაფი მეთოდების გამოყენება. განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ერთდროულად დიდი კონტინგენტის შესწავლა ხდება და მასალის შორ მანძილზე ტრანსპორტირებაა საჭირო. ბოლო დროს ზოგიერთი მკვლევარის მიერ ასეთ ალტერნატიულ მეთოდად წარმატებით გამოიყენება მიკრობირთვების აღრიცხვა სხვადასხვა ტიპის მონონუკლუარულ ექსფოლაციურ უჯრედებში (36, 155, 164, 200, 235).

ჩვენთვის საინტერესო იყო უკვე შესწავლილი კონტინგენტიდან პატარა ჯგუფის ახალი, ალტერნატიული მეთოდით გამოკვლევა და იმის დადგენა, თუ როგორია ამ მეთოდის შედეგების კორელაცია სხვა მეთოდების შედეგებთან. გადაწყდა გამოგვეკვლია Stich-ის მეთოდით შეღებილი ბუკალური ექსფოლაციური უჯრედების მიკრობირთვები. აღნიშნული შედეგის დროს პურინოვანი ფუძეები გუანინი და ადენინი წყდებათ თიმონუკლეინის მჟავას, ნარჩენი (თიმინის მჟავა) იძენს თავისუფალ ალდეჰიდურ ჯგუფებს და რჩება

შეკავშირებული ბირთვის ცილოვან სტრუქტურებთან. საღებავში შემავალი ფუქსინის მჟავა უკავშირდება მიღებულ თავისუფალ ალდეჰიდურ ჯგუფებს. რეაქცია მხოლოდ იმ უბნებში მიდის, სადაც არსებობს თიმინის მჟავა, ანუ შესაბამისად იყო თიმონუკლეინის მჟავა და რადგან ეს უკანასკნელი მხოლოდ ბირთვში გვხვდება, ვიღებთ ბირთვის ეფექტურ შეღებვას მოწითალო მოიისფრო ფერად. ჩვენს მიერ შერჩეული შეღებვის მეთოდი წარმოადგენს, როგორც სპეციფიკურ ჰისტოქიმიურ რეაქციას თიმონუკლეინის მჟავაზე, ასევე შეიძლება გამოყენებული იქნეს, როგორც ბირთვის შეღებვის მორფოლოგიური მეთოდიც. რეაქცია მიდის ავტომატურად და შეუღებავს ტოვებს ჭეშმარიტ ბირთვაკებსა და იზოპლაზმატურ სტრუქტურებს. პრეპარატების ანალიზს ვატარებდით სინათლის მიკროსკოპით. კვლევის დროს ვიცავდით შემდეგ წესებს: მიკრობირთვებს აღვრიცხავდით მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ბუკალური მონონუკლეარები განლაგებული იყო ერთ ფენად; მიკრობირთვი მთლიანად იყო მოთავსებული ციტოპლაზმაში; უჯრედის ბირთვი და მიკრობირთვი იყო ერთ ოპტიკურ ველში; ძირითად ბირთვისა და მიკრობირთვს ჰქონდა ქრომატინის ერთნაირი შენება და ერთნაირი ფერი, ან შეიძლება მიკრობირთვი ყოფილიყო ოდნავ ბაცი, მაგრამ არავითარ შემთხვევაში უფრო მუქი, ვიდრე ძირითადი ბირთვი; მიკრობირთვი იყო მრგვალი ფორმის; მისი კონტურები კარგად იყო გამოხატული და არ ეხებოდა ძირითადი ბირთვის გარსს, ან უჯრედის მემბრანას (32).



სურათი № 5 მიკრობირთვი ბუკალურ ექსფოლაციურ უჯრედში.

მიკრობირთვებთან ერთად აღვრიცხავდით ისეთ ბირთვულ ანომალიებსაც, როგორცაა; ბინუკლუარები (ერთ უჯრედში ორი ბირთვი), კარიორექსისი (სეგმენტებად დაქუცმაცებული ძირითადი ბირთვი), კარიოლიზისი (ბირთვის გარსი არსებობს, მაგრამ მისი შიგთავსი ლიზირებულია), პიკნოზი (შემცირებული ზომისა და მაღალი სიმკვრივის ქრომატინის მქონე ბირთვი) და ე. წ. “გატეხილი კვერცხის” ფენომენს (მცირე ბირთვი, რომელიც ციტოპლაზმური ხიდაკითაა დაკავშირებული ძირითად ბირთვთან). ისინი ყველა უჯრედის აპოპტოზის ციტოლოგიურ მაჩვენებლებად ითვლება (214) და ჩვენ ვივარაუდეთ, რომ ამ პათოლოგიების მატება შეიძლება გამხდარიყო მუტაგენის ზემოქმედების რეგისტრირებისათვის ვარგისი მარკერები.

თავდაპირველად, ისევე როგორც ლიმფოციტების მიკრობირთვების კვლევისას საჭირო იყო ბუკალურ უჯრედებში მიკრობირთვების ფონური მაჩვენებლების დადგენა. ამისათვის აღნიშნული მეთოდით გამოვიკვლიეთ საკონტროლო ჯგუფი, რომელშიც შევიდა ახალციხის სამხედრო ბაზის 17 ჯანმრთელი სამხედრო მოსამსახურე, აღსანიშნავია, რომ მათვე შეადგინეს საკონტროლო ჯგუფი ლმბი-ის და აქაი-ის კვლევებისას. თითოეულ შემთხვევაში გავაანალიზეთ 1000 ექსფოლაციური უჯრედი. სულ გამოვიკვლიეთ 17 000 ბუკალური უჯრედი. გამოვლენილი იქნა 28 მიკრობირთვი. ძირითადად იყო ერთ მიკრობირთვიანი უჯრედები, ორ-ორ მიკრობირთვს მხოლოდ 2 უჯრედი შეიცავდა. შედეგების ერთ უჯრედზე გადაანგარიშებით ბუკალური მიკრობირთვების საშუალო ინდექსი (ზმზი) იყო  $0,0016 \pm 0,00121$ . ამ ჯგუფში გამოვლინდა 48 ბინუკლუარი; 11 კარიორექსისი; 2 კარიოლიზისი; 3 პიკნოზი და 17 “გატეხილი კვერცხის” ფენომენი (იხ. ცხრ. №19).

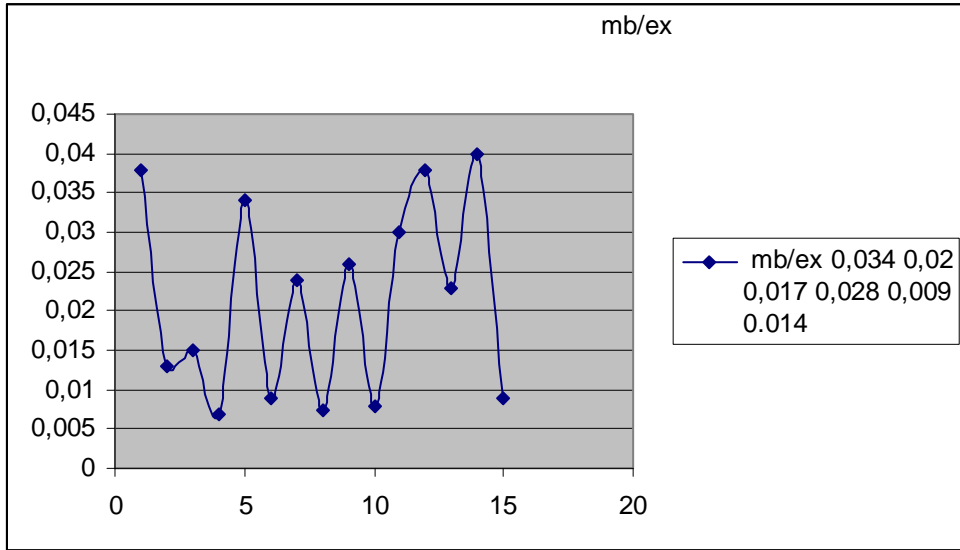
**ბუკალური ექსფოლაციურ  
უჯრედებში მიკრობირთვების ინდექსის და აპოპტოზის  
ფონური მაჩვენებლები**

ცხრილი №19

	უჯ- ის რ-ბა	უჯ- 0 მბ-ით	უჯ- 1 მბ-ით	2 მბ-ით	სულ მბ.	ბმბი	ბნ	კარ. რეე-სი	კარ. ლიზ- სი	პიკნო ზი	“ბაბე ხ კვერ ცხი”
1	1000	998	2		2	0,002	3				2
2	1000	999	1		1	0,001	8				
3	1000	1000				0,00	11	2	1		1
4	1000	999	1		1	0,001	1				
5	1000	1000				0,00	2	1		1	1
6	1000	998	2		2	0,002	1				1
7	1000	998	2		2	0,002	1	1			
8	1000	1000				0	2	2			1
9	1000	998	2		2	0,002	2				2
10	1000	999	1		1	0,001	4	1	1		1
11	1000	999	1		1	0,001	1				1
12	1000	998	2		2	0,002	1	1			1
13	1000	997	2	1	4	0,004	3			1	1
14	1000	1000				0	2				1
15	1000	997	3		3	0,003	1	1			1
16	1000	998	1	1	3	0,003	4	1			1
17	1000	998	1	1	3	0,003	1	1		1	1

ფონური მაჩვენებლის დადგენის შემდეგ გამოვიკვლიეთ დედოფლისწყაროს და ვაზიანის სამხედრო ბაზების მოსამსახურეები და ახლოს მცხოვრები მოსახლეობა, ანუ ის პირები რომლებსაც უკვე ჰქონდათ დაგენილი მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ზემოქმედება. საკვლევ ჯგუფში შევიდა 21 ადამიანი. თითო შემთხვევაში ვიკვლევდით 500-2000 უჯრედს. სულ გამოკვლეულია 26745 ექსფოლაციური უჯრედი. ნანახია 417 თითო მიკრობირთვიანი, 30 ორ მიკრობირთვიანი და 5 სამ მიკრობირთვიანი უჯრედი. ჯგუფში გამოვლენილი მიკრობირთვების საერთო რაოდენობა იყო 452. საშუალო ბმბი იყო  $0,017 \pm 0,01$ . კვლევის შედეგები მოყვანილია ცხრილში №20 და დიაგრამაზე № 19.

დიაგრამა №19

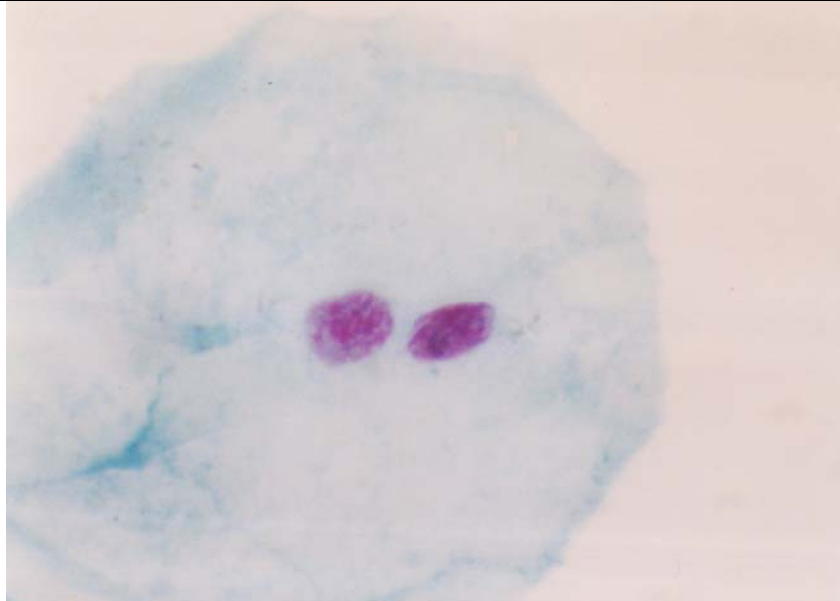


**ბმბი და აპოპტოზის მაჩვენებლები  
მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ქრონიკული  
ზემოქმედების პირობებში  
(დედოფლისწყაროს და ვაზიანის ჯგუფები)**

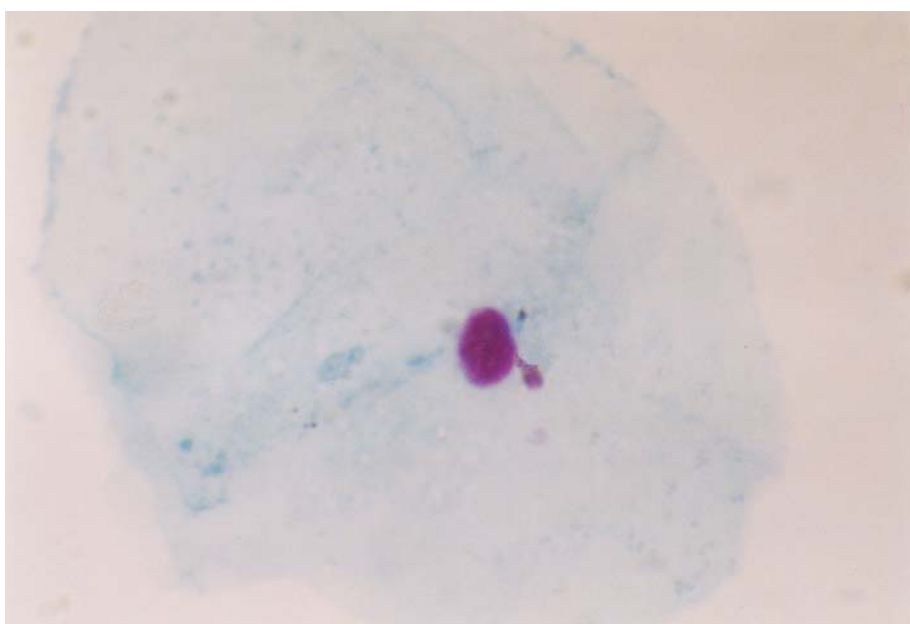
ცხრილი №20

	უჯ-ის რ-ბა	უჯ-ი 0 მბ-ით	უჯ-ი 1 მბ-ით	უჯ-ი 2 მბ-ით	უჯ-ი 3 მბ-ით	სულ მბ.	ბმბი	პნ	კარ. რექ-სი	კარ. ლიზ-სი	პიკნო ზი	“გა ტეხ კმმ რც სი”
1	1000	970	26	4		34	0,034	6	6	1		2
2	2000	1962	35	3		41	0,02	12			2	3
3	800	788	10	2		14	0,017	5				
13	1000	978	20	2		24	0,024	8	1	1	1	4
14	2000	1988	13	1	1	15	0,009	42			1	2
15	1000	978	23	4	1	28	0,028	7	1	2	3	4
16	1900	1898	2	1		3	0,008	2			2	1
17	2900	1483	49			49	0,033	9	4			1
18	2900	1483	49	2	1	51	0,038	7	1		1	2
19	2000	1937	40	3		43	0,023	7	1		2	
20	1900	182	47	4	1	51	0,04	21		2		4
12	870	862	8			8	0,009	1	1			

21	2000	1985	12	3		18	0,009	8	2	1		3
----	------	------	----	---	--	----	-------	---	---	---	--	---



სურათი №6 ბინუკლარული ბუკალური უჯრედი.



სურათი №7. გატეხილი კვერცხის ფენომენი.

საკონტროლო და საკვლევი ჯგუფების მონაცემების სტატისტიკური კვლევის შედეგები მოყვანილია ცხრილში № 21

ცხრილი № 21

ჯგუფი	N	საშუალო ბმბი	სტანდარტული გადახრა	სტანდარტული შეცდომა	მანნა- უიტნის კრიტ.	p
საკონტროლო	17	0,01853	0,017691	0,000875	-4,74	<0,001
საკვლევი	21	0,5000	0,50752	0,004481		

როგორც ცხრილიდან ჩანს სტატისტიკურმა ანალიზმა საკონტროლო და საკვლევ ჯგუფებს შორის მაქსიმალურად დამაჯერებელი განსხვავება აჩვენა ( $p < 0,001$ ).

ექსფოლაციური უჯრედების მიკრობირთვების კვლევის შედეგად მიღებული მიკრობირთვების ინდექსები შევადარეთ, გამოკვლეულ პირთა ლიმფოციტების კვლევის შედეგად მიღებულ მიკრობირთვების ინდექსებს. ისევ გამოვიყენეთ მანნა-უიტნის კრიტერიუმი.

ცხრილი №22

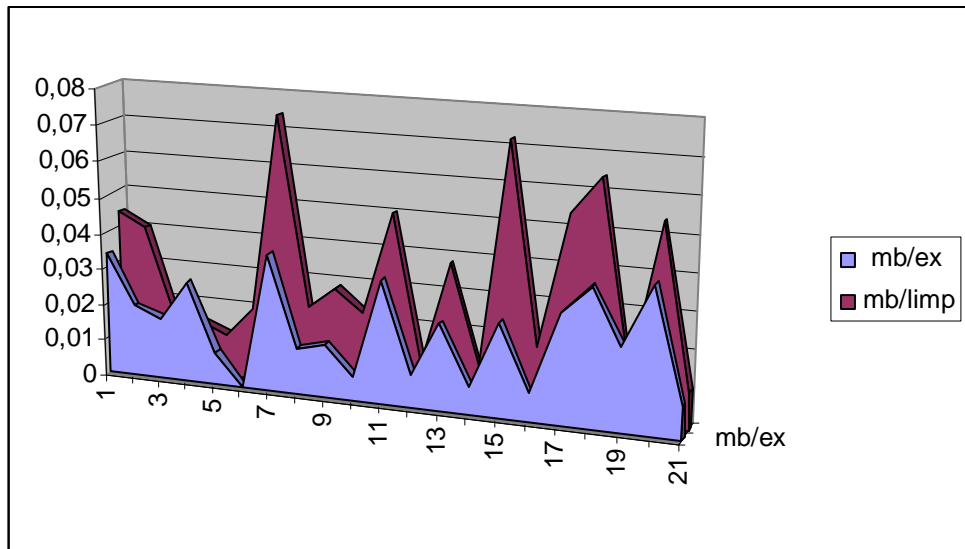
მაჩვენებელი	N	საშუალო	სტანდარტული გადახრა	სტანდარტული შეცდომა	მანნა- უიტნის კრიტ.
ბმბი	21	0,0211	0,01139	0,00249	-1,812
ლმბი	21	0,0332	0,02189	0,00478	

ამრიგად, ამ ორ მაჩვენებელს შორის არ გამოვლინდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ( $p < 0,05$ ).

დიაგრამა №20-ზე კარგად ჩანს, რომ მიუხედავად აბსოლუტურ რიცხვებში სხვაობისა, აღინიშნება ლიმფოციტური და ბუკალური მიკრობირთვების განაწილების სინქრონულობა.

დიაგრამა №20





წინა ტეხილი ხაზი (იისფერი) შეესაბამება მიკრობირთვების განაწილებას ექსფოლაციურ უჯრედებში, ხოლო უკანა (შინდისფერი) მიკრობირთვების განაწილებას ლიმფოციტებში. მართალია ბუკალური მიკრობირთვები პროპორციულად მიჰყვება ლიმფოციტების მიკრობირთვების განაწილების საერთო სურათს, დიაგრამიდან კარგად ჩანს, რომ ბუკალური მბ-ს რაოდენობა ლიმფოციტების მბ-ის რაოდენობაზე ნაკლებია. ჩვენი აზრით ეს სულაც არ ნიშნავს იმას, რომ მიკრობირთვების აღრიცხვა ბუკალურ უჯრედებში, უფრო ნაკლებად მგრძნობიარე ტესტია, ვიდრე ლიმფოციტებში. პირიქით, თუ გავითვალისწინებთ ლიმფოციტების და ბუკალური ლორწოვანი უჯრედების სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობებს (ლიმფოციტი – 20 წელი; ბუკალური – მაქსიმუმ თვე), დავრწმუნდებით, რომ ეს უკანასკნელი თავისი ინფორმატიულობით ფაქტიურად პირველის ტოლფასია, ხოლო მისი სიმარტივის, ანალიზის სისწრაფის, სიიაფისა და საკვლევი მასალის შორ მანძილზე ადვილად ტრანსპორტაბელობის გამო, ხშირ შემთხვევაში მას შეიძლება უპირატესობაც კი მივანიჭოთ. რა თქმა უნდა, ბუკალური მბ-ის მაჩვენებლის მაღალი მგრძნობელობის გამო სხვადასხვა ფაქტორების მიმართ, მის მიხედვით ერთი რომელიმე მუტაგენის ეფექტის რაოდენობრივი განსაზღვრა (მაგალითად რადიაციის შემთხვევაში – მიღებული დოზის) არ შეიძლება, სამაგიეროდ ის მეტად ეფექტური იქნება დიდი კოჰორტების კვლევისას, რისკ ჯგუფების გამოსაყოფად. რაც ჩვენს მომდევნო გამოკვლევებში დავასაბუთეთ.

3.2.5 ადამიანის ორგანიზმზე მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ხანგრძლივი ზემოქმედების პირობებში, სხვადასხვა ციტოგენეტიკური კვლევის მეთოდებით კვლევის შედეგების შედარება

ჩვენ რამოდენიმე ციტოგენეტიკური მეთოდით შევისწავლეთ ადამიანის ორგანიზმზე ისეთი ძლიერი ფიზიკური მუტაგენის ზემოქმედება, როგორც მაიონებელი რადიაცია, კერძოდ კი მისი მცირე დოზებია.

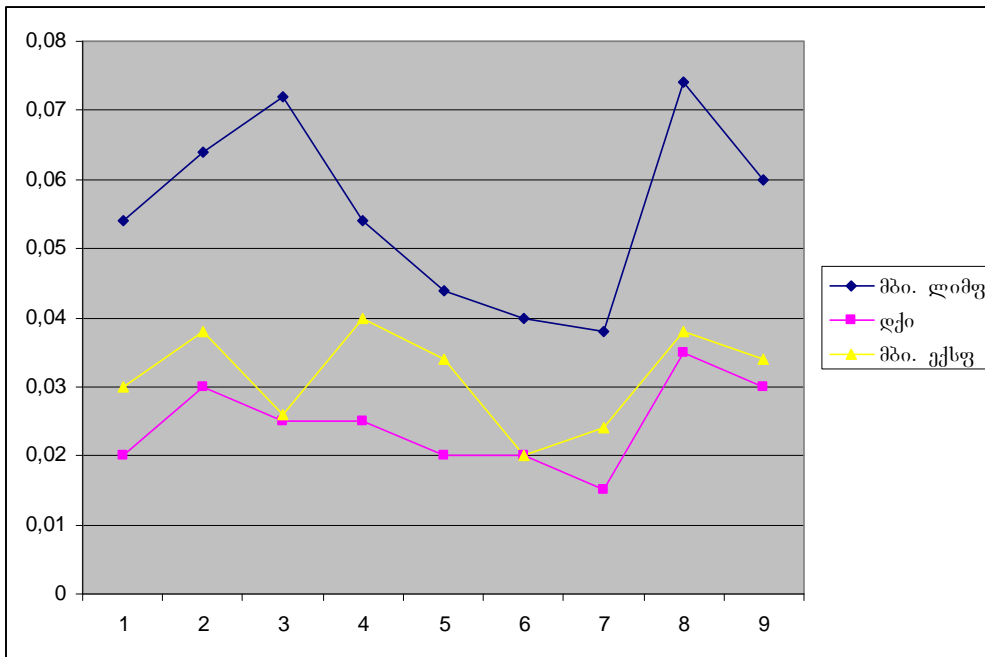
დედოფლისწყაროს და ვაზიანის სამხედრო ბაზებზე მოსამსახურე და ახლოს მცხოვრებ ადამიანთა გამოკვლეული ჯგუფებიდან, 9 პიროვნებასთან ერთდროულად შესწავლილია: პერიფერიული სისხლის ბინუკლეარულ ლიმფოციტებში მიკრობირთვების განაწილება; პერიფერიული სისხლის მეტაფაზურ ლიმფოციტებში დიცენტრული ქრომოსომების განაწილება; მეტაფაზურ ლიმფოციტებში აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების ინდექსი და მიკრობირთვების განაწილება მონონუკლეარულ ბუკალურ ექსფოლაციურ უჯრედებში. ოთხივე მეთოდით კვლევის საბოლოო შედეგები მოყვანილია ცხრილში № 23

ცხრილი №23

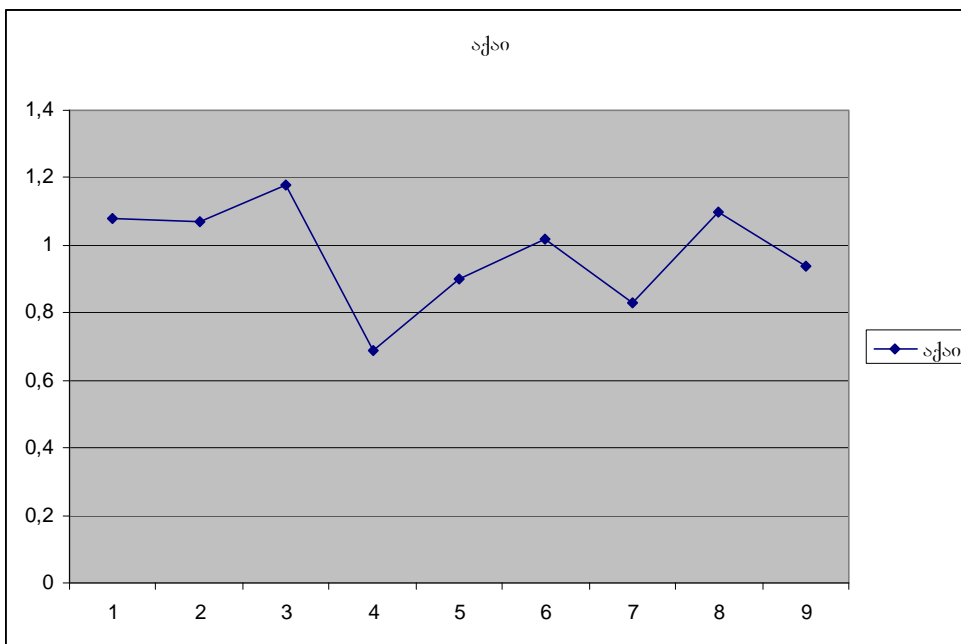
№	ლმზი	დქი	აქაი	ბმზი
1	0,054	0,02	1,08	0,03
2	0,064	0,03	1,07	0,038
3	0,072	0,025	1,18	0,026
4	0,054	0,025	0,69	0,04
5	0,044	0,02	0,9	0,034
6	0,04	0,02	1,02	0,02
7	0,038	0,015	0,83	0,024
8	0,074	0,035	1,1	0,038
9	0,06	0,03	0,94	0,034

აქაი-ის მაღალი მნიშვნელობების გამო ერთ დიაგრამაზე ოთხივე მაჩვენებლების ჩვენება რთულია, ამიტომ აქაი-ის და სამი დანარჩენი მაჩვენებლის განაწილების დიაგრამები ცალცალკე მოგვყავს, თუმცა თვალნათლივ ჩანს ოთხივე მაჩვენებლის თითქმის სინქრონული განაწილება.

დიაგრამა №21.



დიაგრამა №22



მონაცემთა მრავლობითი შედარებისათვის ჩატარდა დისპერსიული ანალიზი (ANOVA) ფიშერის კრიტერიუმით (იხ. ცხრილი №24).

ცხრილი №24

მაჩვენებელი	N	საშუალო	სტანდარტული გადახრა	სტანდარტული შეცდომა	95% CI		F	df	p
					Lower	Upper			
ლმზი	9	0,0556	0,01318	0,00439	0,0454	0,0657	334,926	3	<0,001*
დქი	9	0,0244	0,00635	0,00212	0,0196	0,0293			
აქაი	9	0,9789	0,15358	0,05119	0,8608	1,0969			
ზმზი	9	0,0316	0,00698	0,00233	0,0262	0,0369			

როგორც მოსალოდნელი იყო ამ 4 ჯგუფს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებაა ( $p < 0,001$ ). ხოლო იმის დასადგენად თუ კერძოდ რომელ ჯგუფებს შორის არის განსხვავება საშუალოები წყვილ-წყვილად შევადარეთ ერთმანეთს (ცხრილი №25).

ჯგუფები	M1-M2	Std. Error	t	df	p
1-2	-0,0311	0,03640	-,855	32	>0,05
1-3	0,9233	0,03640	25,366	32	<0,001*
1-4	-0,0240	0,03640	-,659	32	>0,05
2-3	0,9544	0,03640	26,221	32	<0,001*
2-4	0,0071	0,03640	,195	32	>0,05
3-4	-0,9473	0,03640	-26,026	32	<0,001*

ყველა წყვილს შორის სხვაობა იყო სტატისტიკურად სარწმუნო. თითოეული მეთოდის მაღალი სანდოობა სტატისტიკურადაც დადასტურდა.

### 3.3 მიკრობირთვების კვლევა ქიმიური მუტაგენის (დარიშხანის) ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ბავშვთა ბუკალურ ექსფოლაციურ უჯრედებში

ჩვენი კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ბუკალურ ექსფოლაციურ უჯრედებში მიკრობირთვების კვლევა ეფექტური და მგრძობიარე მეთოდია

მლიერი ფიზიკური მუტაგენის, კერძოდ მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედების რეგისტრირებისათვის. ჩვენთვის საინტერესო იყო ამ მეთოდის მგრძნობელობის გამოკვლევა ქიმიური მუტაგენის ზემოქმედების პირობებშიც. როგორც უკვე აღვნიშნეთ დღესდღეობით მეტად აქტუალურია ისეთი მლიერი და გავრცელებული ქიმიური მუტაგენების გამოკვლევა, როგორც მძიმე ლითონებია. ჩვენ შევისწავლეთ რაჭის მაღალმთიან რეგიონში, ლუხუნის ხეობაში, მცხოვრები ბავშვები, რადგან აქ განლაგებულია დარიშხანის მომპოვებელი საბადო და წლების მანძილზე მუშაობდა დარიშხანის გადამამუშავებელი ქარხანა. მიმდებარე ტერიტორიაზე ადგილი აქვს წარმოების ნარჩენებით გარემოს დაბინძურებას. საკვლევ კონტინგენტად ბავშვების შერჩევა კი მუტაგენების მიმართ მაღალმა მგრძნობელობამ განაპირობა (103).

ჰიდროგეოლოგების მონაცემებით დარიშხანის კონცენტრაცია ლუხუნის ხეობის წყალში, ჰაერში, ნიადაგში ძალიან მომატებულია. მდინარის დარიშხანით დაბინძურების მაჩვენებლები მოყვანილია ცხრილში №26 (15).

მდინარე	დარიშხანის შემცველობა მგ.კგ-1
ლუხუნი	105
რიონი (ამბრ-ში)	40,2
მტკვარი	9

კვლევისათვის შეირჩა ორი ჯგუფი; I – უშუალოდ წარმოების მახლობელ სოფლებში (ლიხეთი, აბარი, ურავი) მცხოვრები სასკოლო ასაკის (6-დან 17 წლამდე) 50 ბავშვი; II – იმავე ასაკის და იგივე სოციალურ ეკონომიკურ პირობებში, წარმოებიდან  $\geq 50$  კმ-ით დაშორებულ დასახლებებში (ამბროლაური და მისი მიმდებარე სოფლები) მცხოვრები, ანალოგიური მახასიათებლების მქონე 100 ბავშვი (რანდომიზებული კონტროლი). საკონტროლო ჯგუფი იყო ქ. თბილისი მცხოვრები 25 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ბავშვი.

ლუხუნის ხეობაში (I ჯგუფი) გამოკვლეული იქნა 36123 ბუკალური ექსფოლაციური უჯრედი, რომლებშიც ნანახია 820 მიკრობირთვი, ძირითადად თითო თითო, მხოლოდ მხოლოდ 8 ბავშვს გამოუვლინდა ორ-ორ

მიკრობირთვიანი 16 უჯრედი. ამ ჯგუფში მიკრობირთვების საშუალო რიცხვი ერთ უჯრედზე, ანუ ბმბი იყო  $0,02238 \pm 0,00126$ .

ამბროლაურის ჯგუფში (II ჯგ.), გამოვიკვლიეთ 29380 უჯრედი, აღირიცხა 132 მიკრობირთვი, ერთ უჯრედში ორი მიკრობირთვის არაღირიცხა. მიკრობირთვების რაოდენობა მერყეობდა 1-დან 10-მდე. ამ ჯგუფში საშუალო ბმბი იყო  $0,00436 \pm 0,0005$ .

იმის გამო, რომ თბილისი ეკოლოგიურად საკმაოდ დაბინძურებულ ქალაქად ითვლება, საკონტროლო ჯგუფში შევიყვანეთ ყველაზე კეთილსაიმედო ეკოლოგიურ პირობებში მცხოვრები ბავშვები. გამოკვლეული 25 ბავშვიდან 16-ს მიკრობირთვი არ გამოუვლინდა. ამ ჯგუფში გაანალიზდა 10000 ექსფოლაციური ბუკალური უჯრედი, სადაც გამოვლინდა ერთეული მიკრობირთვები. საშუალო ბმბი იყო  $0,0023 \pm 0,00132$  ეს მონაცემი შეესაბამება ლიტერატურაში არსებულ საკონტროლო მაჩვენებლებს (154). ცხრილში 127 მოყვანილია მიკრობირთვების განაწილება პირის ღრუს ექსფოლაციურ უჯრედებში ლუხუნის ხეობის, ამბროლაურის და მისი მიმდებარე სოფლებისა და თბილისის ბავშვთა პოპულაციაში.

**ბმბ-ს განაწილება საკონტროლო  
და დარიშხანის ზემოქმედების ქვეშ  
მყოფ ბავშვთა საკვლევ ჯგუფებში  
ცხრილი №25**

ჯგუფი	ბავშვთა რ-ბა	მინ. ბმბი	მახ. ბმბი	უჯ-ების რ-ბა	სულ მბ-ის რ-ბა	საშ. ბმბი
ლუხუნის ხეობა	50	0,01	0,036	36123	820	$0,02238 \pm 0,00126$
ამბროლაურის რაიონი	100	0	0,025	29380	132	$0,00436 \pm 0,0005$
თბილისი	25	0	0,002	10000	36	$0,0023 \pm 0,00132$

გამოვლინდა, რომ ლუხუნის ხეობაში მცხოვრებ ბავშვებს მიკრობირთვების რ-ბა პირის ღრუს ექსფოლაციურ უჯრედებში უფრო მეტი აქვთ, ვიდრე დარიშხანის წარმოებიდან დაშორებით მცხოვრებ ამბროლაურის ჯგუფის ბავშვებს და თითქმის ათჯერ მეტი ვიდრე თბილისის მაცხოვრებელ ბავშვებს. ჯგუფების შედეგების შედარებამ მათ შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ( $p < 0,05$ ) გამოავლინა.

შეგვიძლია ჩავთვალოთ, რომ I ჯგუფში ექსფოლაციურ უჯრედებში მიკრობირთვების მომატება განპირობებულია დარიშხანის მოქმედებით, რადგანაც სხვა ფაქტორების და მათ შორის რადიაციული ფონის მხრივ, ჩვენს მიერ არჩეული უბნები აბსოლუტურად იდენტურია.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, რაჭაში კვლევა ტარდებოდა პედიატრების ჯგუფთან ერთად, რის შედეგადაც დადასტურებული იქნა კორელაცია მწვავე რესპირაციულ ინფექციით ხშირად ავადობასა და მიკრობირთვების რაოდენობას შორის (8). მიღებული კორელაცია იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ( $R = 0,789$ ;  $p < 0,000001$ ).

ამბროლაურსა და მის მიმდებარე სოფლებში მცხოვრებ მწვავე რესპირაციულ ინფექციებით ხშირად მოავადე ბავშვთა მონაცემები შედარდა ლუხუნის ხეობის მონაცემებს იხ.ცხრილი №28.

**I და II ჯგუფების ხშირად მოავადე ბავშვთა ბუკალური  
მიკრობირთვების შედარებითი  
ანალიზი**

ცხრილი №28

ჯგუფი	N	მინ-რი ბმბი	მაქს-რი ბმბი	ს.აშ. ბმბი	t	P<
I	50	0,010	0,036	0,02238±0,00126	55,3	0,0000
II ჯგ-ის ხშირად მოავადე ბავშვები	34	0,003	0,025	0,00927±0,00091		

საშუალო ბმბი I ჯგუფის ბავშვებში მეტია. განსხვავება ბმბი-ის საშუალო რაოდენობას შორის სტატისტიკურად სარწმუნოა ( $t=55,3$ ;  $p<0,0000$ ). ამბროლაურსა და მის მიმდებარე სოფლებში მაცხოვრებელ მწვავე რესპირაციულ ინფექციებით იშვიათად მოავადე ბავშვთა მონაცემები ასევე შედარდა ლუხუნის ხეობის მონაცემებს (იხ. ცხრ. №29).

**I და II ჯგუფების იშვიათად მოავადე ბავშვთა ბუკალური  
მიკრობირთვების შედარებითი  
ანალიზი**

ცხრილი № 29

ჯგუფი	N	მინ-ური ბმბი	მაქს-ური ბმბი	საშ. ბმბი	t	P<
I	50	0,010	0,036	0,02238±0,00126	113,1	0,0000
II ჯგ-ის იშვიათად მოავადე ბავშვები	66	0,00	0,010	0,0183±0,0029		

ცხრილიდან ნათლად ჩანს თუ რამდენად მეტია I ჯგუფის ბავშვების ბმბი-ის საშუალო რაოდენობა. განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა  $t=113,1$ ;  $p<0,0000$ . ექსფოლაციურ უჯრედში მიკრობირთვების რაოდენობა ლუხუნის ხეობაში მაცხოვრებელ ბავშვებში მეტია, ვიდრე ამბროლაურსა და მის მიმდებარე სოფლებში მაცხოვრებელ იშვიათად მოავადე ბავშვებსა და მოზარდებში.

მიკრობირთვების განაწილება ჯგუფებში შემდეგია: მიკრობირთვების მცირე რაოდენობის (0-დან 2-მდე) არსებობა ლუხუნის ხეობაში არ აღინიშნებოდა, ხოლო ამბროლაურში შეადგენდა 2%-ს. მიკრობირთვების საშუალო რაოდენობა (2-დან 14-მდე) ლუხუნის ხეობაში იყო 2%, ხოლო ამბროლაურში შეადგენდა 41% ( $\chi^2=63,03$ ). მიკრობირთვების დიდი რაოდენობა (14-დან 36-მდე) ლუხუნის ხეობაში იყო 98%, ხოლო ამბროლაურში შეადგენდა 2% ( $\chi^2=262,50$ ).



მიკრობირთვების საშუალო რაოდენობა ლუხუნის ხეობაში (I ჯგუფი) და ამბროლაურსა და მის მიმდებარე სოფლებში (II ჯგუფი) მცხოვრებ ბავშვთა პოპულაციაში წარმოდგენილია ცხრილში №30.

ცხრილი №30

მაჩვენებელი	რაოდენობა	სიხშირე (I ჯგუფში)	სიხშირე (II ჯგუფში)	∑ <sup>2</sup>
ბმბი	0-2-მდე	0,00	0,02	3,03
	2-14-მდე	0,02	0,41	63,03
	14-36-მდე	0,98	0,02	262,50

მიკრობირთვების საშუალო რაოდენობის (2-დან 14-მდე) წარმოქმნის რისკი ლუხუნში მცხოვრებ სასკოლო ასაკის ბავშვთა პოპულაციაში, ამბროლაურთან და მის მიმდებარე სოფლებთან შედარებით მცირეა, ხოლო დიდი რაოდენობის (14-დან 36-მდე) წარმოქმნის რისკი მაღალია.

ორივე ჯგუფში განისაზღვრა მიკრობირთვების საშუალო რაოდენობის წარმოქმნის ფარდობითი (RR) და ატრიბუტული (CI) რისკი. მიკრობირთვების საშუალო რაოდენობის (2-დან 14-მდე) წარმოქმნის რისკი ამბროლაურში მცხოვრებ ბავშვთა პოპულაციაში ლუხუნთან შედარებით მცირეა (RR=0,08; 95%CI=0,03-0,24); ხოლო დიდი რაოდენობის (14-დან 36-მდე) წარმოქმნის რისკი ლუხუნის ჯგუფში ამბროლაურთან შედარებით (RR=46,67; 95%CI=15,23-143,92) მაღალია.

ამრიგად, დადგინდა, რომ დარიშხანის ზემოქმედების შემთხვევაში მბ-ის რაოდენობის აღრიცხვა წარმოადგენს მგრძნობიარე ტესტს ამ ზემოქმედების გამოვლენისათვის. უფრო მეტიც პედიატრების ჯგუფთან ერთად განხორციელებულმა კვლევამ გამოავლინა სარწმუნო კორელაცია მიკრობირთვების რაოდენობის მატებასა და ავადობას შორის. შეიძლება ჩაითვალოს, რომ “მავნე” ფაქტორები, მათ შორის დარიშხანი, მოქმედებენ რა ორგანიზმზე, აქვეითებენ ბავშვის ადაპტაციურ უნარს.

## შეჯამება

ჩვენი კვლევის ძირითადი მიზანი იყო ადამიანის ორგანიზმზე გარემოს მუტაგენების ზემოქმედების გამოვლენა. მუტაგენით გამოწვეული ცვლილებები ხშირად ისეთი უმნიშვნელოა, რომ მათი დაფიქსირება დაუყოვნებლივ ვერ ხერხდება, საჭიროა დროის გარკვეული პერიოდი, რომლის განმავლობაშიც ეს ცვლილებები კლინიკურად რეალიზდება. ასეთ შემთხვევებში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მგრძნობიარე და ზუსტი ბიომონიტორინგის განხორციელებას. ამ საკითხის გადაჭრას ართულებს ის, რომ პრობლემა კომპლექსური ხასიათისაა და საჭიროებს ინტეგრალურ მიდგომას მუტაგენის შესახებ ყველა მონაცემის გათვალისწინებით: როგორებიცაა, მისი ფიზიკო-ქიმიური თვისებები, გარემოში მოხვედრის წყაროები და ცირკულირება, ექსპოზიციის დონე, სხვადასხვა ბიოობიექტებზე და განსაკუთრებით ადამიანზე მისი ზემოქმედების რთულ სპექტრი და რეჟიმი, კომბინირებული ზემოქმედებისას შედეგების სხვადასხვაობა, გამოწვეული პათოლოგიური მდგომარეობების უკიდურესი მრავალფეროვნება და სხვა.

ისიც საყურადღებოა, რომ მუტაგენი მასთან კონტაქტში მყოფ მოსახლეობაზე თანაბრად არ მოქმედებს. ერთი ტიპის ზემოქმედებაზე ცალკეული ინდივიდის რეაქციის სპექტრი საკმაოდ ვარიაბელურია, დამოკიდებულია, ასაკზე, ზოგჯერ სქესზე, ორგანიზმის დაცვის იმუნური და გენეტიკური სიტემების მდგომარეობაზე.

ყოველივე აღნიშნულის გათვალისწინებით ორგანიზმზე მუტაგენის ზემოქმედების კონსტატაციისათვის ობიექტური შეიძლება იყოს მხოლოდ ციტოგენეტიკური მარკერები, რადგან მუტაგენის უშუალო სამიზნე უჯრედის გენეტიკური აპარატია.

კვლევისას ვიყენებდით სხვადასხვა ციტოგენეტიკურ მეთოდებს, საკვლევად კი შევარჩიეთ როგორც ფიზიკური, ასევე ქიმიური ბუნების მუტაგენი. საქართველოში არსებული ეკოლოგიური სიტუაციის გათვალისწინებით ფიზიკური მუტაგენებიდან ვიკვლევდით მაიონებელ რადიაციას, ქიმიურებიდან – მძიმე ლითონ დარიშხანს.

დღეისათვის მსოფლიოს მეცნიერთა უმეტესობა მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედების კვლევისას ქრომოსომულ მეთოდს იყენებს (3, 6, 82,

106, 107, 128, 145). თუმცა, ბოლო წლებში რადიაციის ზემოქმედების რეგისტრირების მიზნით დაიწყო ადამიანის სხვადასხვა უჯრედებში, დასხივებით ინდუცირებული მიკრობირთვების აღრიცხვა (5, 22, 58, 94, 167, 200).

მუტაგენური ზემოქმედების პირველადი შეფასებისათვის ყველაზე ადეკვატურად მივიჩნით სწორედ მიკრობირთვების ტესტი. ის შედარებით ადვილი ჩასატარებელია და არ საჭიროებს კარიოტიპის დიფერენციალურ ანალიზს. კერძოდ გადავწყვიტეთ მიკრობირთვების შესწავლა პერიფერიული სისხლში ციტოხალაზინ B-ს ზემოქმედებით წარმოქმნილ ბინუკლეარულ ლიმფოციტებში და პირის ღრუს ექსფოლაციურ უჯრედებში. ეს უკანასნელი მეთოდი განსაკუთრებით ეფექტურია დიდ კონტინგენტში ციტოგენეტიკური მონიტორინგისას, რადგან არ საჭიროებს სისხლის აღებას და კულტივირებას.

მიკრობირთვები ყალიბდება ახერხებული ქრომოსომების უჯრედის მიტოზური ციკლისას ჩამორჩენის შედეგად. როგორც წესი მათი ინდუქცია პროვოცირდება ისეთი ნივთიერებებით, რომელთაც გააჩნია კლასტოგენური ეფექტი ან თავისი ტოქსიურობის გამო აზიანებენ გაყოფის თითისტარას ცილებს (62, 68, 102, 166).

მიკრობირთვების სიხშირეზე გავლენას ახდენს ეკოსისტემის საერთო დაბინძურების ხარისხი, რის გამოც სხვადასხვა გეოგრაფიულ რეგიონებში მისი ფონური მაჩვენებლები უკიდურესად ვარირებს. მაგალითად, ინდოეთში ბუნებრივად მაღალი რადიაციული ფონის მქონე რეგიონებში პერიფერიული სისხლის ბინუკლეარულ ლიმფოციტებში მიკრობირთვების საშუალო ფონური მაჩვენებელი ერთ უჯრედზე 0,036-ია, მაშინ როცა ევროპის ეკოლოგიურად სუფთა ტერიტორიებზე იგივე მაჩვენებელი 0,002-ის ტოლია (78, 153, 157). ამიტომ, აღნიშნული მეთოდით მუშაობის აუცილებელი პირობაა ფონური მაჩვენებლების განსაზღვრა. კვლევის საწყის ეტაპზე დავადგინეთ მიკრობირთვების ფონური მაჩვენებლები პერიფერიული სისხლის ბინუკლეარულ ლიმფოციტებში და ბუკალურ ექსფოლაციურ უჯრედებში რომლებიც შესაბამისად იყო  $0,01448 \pm 0,008342$  და  $0,0016 \pm 0,00121$ . მიღებული შედეგები მიუთითებს საქართველოში გარემოს დაბინძურების საშუალო ხარისხზე.

მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზებით ქრონიკული დასხივების ქვეშ მყოფ პირთა ბიოდოზიმეტრიას პერიფერიული სისხლის ბინუკლეარულ

ლიმფოციტებში მიკრობირთვების კვლევით ვატარებდით. სუბიექტური მიზეზებით განპირობებული ცდომილებების თავიდან აცილების მიზნით, ავაგეთ მიკრობირთვების რადიაციაზე დამოკიდებულების საკუთარი კალიბრული მრუდი. ამისთვის გამოვიკვლიეთ *in vitro* 7 სხადასხვა დოზით დასხივებული დონორის სისხლი. მსოფლიოში მიღებულია პრაქტიკა, რომლის თანახმადაც ბიოდოზიმეტრიული მრუდის ასაგებად საკმარისია ერთი ჯანმრთელი დაუსხივებელი დონორის სისხლის გამოყენება. არსებობს კვლევები (47, 94, 189), როცა მეტი სანდობისთვის გამოკვლეული იყო ათეულობით დონორის სისხლი, მაგრამ შედეგები იმდენად უმნიშვნელოდ განსხვავებული აღმოჩნდა, რომ დღემდე დოზა-ეფექტის მრუდის ასაგებად საკმარისად ითვლება ერთი ადამიანის სისხლის *in vitro* დასხივება და დიდი რაოდენობით (>1000) უჯრედის გამოკვლევა. თუმცა, არსებობს ერთი აუცილებელი პირობა, დონორს ანამნეზში არ უნდა აღენიშნებოდეს კონტაქტი მაიონებელ რადიაციასთან. ეს თავიდან აგვაცილებს რადიაციით *in vivo* ინდუცირებული და უკვე ექსპერიმენტამდე არსებული მიკრობირთვებით გამოწვეულ ცდომილებას. თანაც, ასეთ შემთხვევაში ინდივიდუალური რადიომგრძნობელობით გამოწვეული ჰეტეროგენობაც ნაკლებია (21, 33, 142, 204). ჩვენი დონორის შემთხვევაში ეს პირობა დაცული იყო. გაანალიზდა 16 000 პერიფერიული სისხლის ბინუკლუარული ლიმფოციტი, გამოყვანილი იქნა მიკრობირთვების რადიაციის დოზაზე დამოკიდებულების ამსახველი წრფივი კვადრატული განტოლების  $\gamma$ ,  $\alpha$  და  $\beta$  კოეფიციენტები, რომლებიც შესაბამისად გამოვიდა: 0,016; 0,107 და 0,032 და წრფივი კვადრატული რეგრესიის განტოლებამ მიიღო შემდეგი სახე:

$$Y = 0,016 + 0,107 \times D + 0,032 \times D^2$$

მეტი სიზუსტისათვის მოვახდინეთ 7 დოზით *in vitro* დასხივებისას მიღებული მიკრობირთვების მაჩვენებლების რანჟირება 32 დოზაზე და ავაგეთ პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში მაიონებელი რადიაციით ინდუცირებული მიკრობირთვების დოზა-ეფექტის კალიბრული მრუდი, რომელსაც მომდევნო კვლევებისას დოზის დასადგენად ვიყენებდით.

საკვლევ ჯგუფში შევიდა იმ სამხედრო ბაზებზე მომსახურე და ახლოს მცხოვრები 79 პიროვნება, სადაც აღმოჩენილი იქნა რადიაქტიური წყაროები და ზოგ შემთხვევაში კონსტატირებული იყო ნიადაგის რადიონუკლიდებით დაბინძურება. მაიონებელი რადიაციისთვის სპეციფიკურ ქრომოსომულ აბერაციად ითვლება დიცენტრული ან რგოლისებრი ქრომოსომები და აცენტრული ფრაგმენტები, რომლებიც ციტოხალაზინ B-თი დამუშავებულ პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში მიკრობირთვების სახით ვლინდება (29, 32, 34, 39, 116), რაც საშუალებას იძლევა მიკრობირთვების დონე მიღებული დოზის განსაზღვრისთვის გამოვიყენოთ.

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ბუნებრივი ფონის ტოლ დოზებზე უჯრედის რეპარაციული სისტემა არ რეაგირებს, რის გამოც 0-0,2 Gy დიაპაზონში ქრომოსომული აბერაციები სწრაფად გროვდება. შედარებით მაღალი დოზები (0,2 Gy - 0,5 Gy) უჯრედის მიერ ადვილად აღიქმება და აქტიურდება რეპარაციული პროცესები (55, 91, 111, 180), რის გამოც შესამჩნევად ნელდება აბერაციების რიცხვის მატება, რაც გრაფიკზე პლატოს შთაბეჭდილებას ქმნის. ჩვენს მრუდზე ამ დიაპაზონში მიღებულმა პლატომ დაადასტურა, რომ დონორი ექსპერიმენტამდე *in vivo* დასხივებული არ ყოფილა.

დოზის შემდგომი ზრდა  $\geq 0,5$  Gy იწვევს გენეტიკური კონტროლის სისტემის სისტემის უკიდურეს გადატვირთვას, ის ვეღარ ასწრებს დიდი რაოდენობით აბერაციების რეპარირებას და ელიმინაციას. ამიტომ დოზის შემდგომ მატებასთან ერთად მიკრობირთვების წარმოქმნის სიჩქარეც სწრაფად მატულობს. ჩვენს შემთხვევაში მიკრობირთვების ზრდის დინამიკა ზუსტად შეესაბამებოდა აღწერილს.

ჩვენთვის საინტერესო იყო მიკრობირთვების მეთოდით მცირე დოზების ზემოქმედების რეგისტრირების ეფექტურობის შეფასება. კვლევამ აჩვენა, რომ მეთოდი 0,2 Gy-დან უკვე მგრძობიარეა და მარტივად იძლევა აბერაციების რაოდენობით დოზის განსაზღვრის საშუალებას. პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში მიკრობირთვების დონის, მიღებული განტოლების და კალიბრული მრუდის გამოყენებით 0,2Gy-0,5Gy შთანთქმული დოზა 12 ადამიანს დაუდგინდა. თუმცა, მათი ჰემატოლოგიური კვლევით სპეციფიკური ცვლილებები არ გამოვლინდა. როგორც ჩანს, ამ დოზაზე ორგანიზმის

კომპენსატორული მექანიზმები ჯერ კიდევ ეფექტურად მოქმედებენ, მიუხედავად იმისა, რომ უეჭველად აქვს ადგილი ფარულ დარღვევებს, რაც აისახება უკიდურესად მგრძობიარე ციტოგენეტიკურ ტესტებში.

მიკრობირთვების მეთოდის ბიოდოზიმეტრიისათვის ვარგისიანობის შესამოწმებლად ლიმფოციტარული მიკრობირთვების ინდექსით (მიკრობირთვების რაოდენობა ერთ უჯრედზე გადაანგარიშებით), განტოლებით და კალიბრული მრუდის დახმარებით განსაზღვრული დოზები შევადარეთ კონვენციური მეთოდით, ანუ დიცენტრული ქრომოსომების აღრიცხვის გზით მიღებულ დოზებს. ამ მეთოდით კვლევა, ჩვენსავე ლაბორატორიაში საერთაშორისო ტექნიკური ცენტრის პროექტის ფარგლებში ხორციელდებოდა. დიცენტრული ქრომოსომების და მიკრობირთვების კვლევით მიღებული მონაცემების შედარებამ და სტატისტიკურმა ანალიზმა (2, 4, 57, 108) დაადასტურა მიკრობირთვების მეთოდის მაღალი სანდოობა.

დასხივებულ პირთა მეტაფაზური ლიმფოციტების ანალიზისას ჩვენი ყურადღება მიიქცია აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების რაოდენობის მატებამ. აღსანიშნავია, რომ ქიმიური მუტაგენების ზემოქმედებისას, აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების რიცხვის ზრდას, სხვა მკვლევარებმაც აღნიშნავენ (17, 158, 159, 220), მაგრამ ვერსად ვერ შევხვდით მონაცემებს ამ მაჩვენებლის მნიშვნელობის შესახებ რადიაციის ზემოქმედებისას. ჩვენ გადავამოწმეთ ეს პარამეტრი ჩვენს ხელთ არსებულ ქრომოსომულ პრეპარატებში, მათ შორის იყო იმ სამი პიროვნების მეტაფაზებიც, რომლებიც უბედური შემთხვევისას მაიონებელი რადიაციის მაღალი დოზებით (2,8Gy; 3,3Gy; 1,2Gy) დასხივდნენ.

აკროცენტრული ქრომოსომების ბირთვაკმაორგანიზებელი უბნების (nucleolus organizer regions- NORs) აქტივობის შესასწავლად პრეპარატების ნაწილს ვღებავდით  $AgNO_3$  -ით (28, 35). რომელიც სპეციფიკურია ბირთვაკმაორგანიზებელი უბნებისათვის, ანუ იღებება ქრომოსომების მხოლოდ ის უბნები, რომლებიც აქტიურად ფუნქციონირებდნენ წინამორბედ ინტერფაზაში. ბირთვაკმაორგანიზებელი უბნების  $AgNO_3$ -ით შეღებვამ გამოავლინა დადებითი რეაქცია, რაც ამ უბნების ტრანსკრიფციული აქტივობის მატებაზე მიუთითებდა.

აქაი-ის (აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების ინდექსი, ანუ ასოციაციების რიცხვი ერთ უჯრედზე) დოზაზე დამოკიდებულების შესაფასებლად გაანალიზდა დონორის *in vitro* დასხივებული 7095 მეტაფაზა.

0-დან 1,0 Gy-მდე დიაპაზონში დოზის მატებასთან ერთად ადგილი ჰქონდა ასოციაციების ინდექსის ზრდას, მაღალ დოზებზე კი თანდათან კლებას. აქაი-ს სტატისტიკური დამუშავებისას ვიყენებდით ზემოთ უკვე მოყვანილ, დიცენტრული ქრომოსომების ინდექსით მიღებულ ფორმულას. რამაც საშუალება მოგვცა 1,0 – 4,0 Gy დიაპაზონში, დიცენტრული ქრომოსომების რაოდენობის ერთ უჯრედზე გადაანგარიშებით (დიცენტრული ქრომოსომების ინდექსი\_დქი) გამოგვეყვანა დიცენტრული ქრომოსომების რიცხვსა და აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების რიცხვს შორის დამოკიდებულების განმსაზღვრელი ფორმულა. მისი გამოყენებით კი განვსაზღვრეთ კავშირი აქაი-სა და დასხივების დოზას შორის. აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების ინდექსსა და შთანთქმულ დოზას შორის უშუალო კავშირი შეიძლება გამოიხატოს *in vitro* მიღებული ემპირიული მონაცემების რეგრესიული ანალიზით. ამ ანალიზის საფუძველზე ცალკე იყო გამოყვანილი 0-1,0 Gy-მდე დიაპაზონში აქაი-ის დოზაზე დამოკიდებულების ფორმულა, სადაც გამოვლინდა კუბური დამოკიდებულება.

დასხივებულ პირთა კვლევისას ვითვალისწინებდით აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციებსა და *in vitro* დასხივებით მიღებულ დოზას შორის დამოკიდებულებებს.

ცალკე შევისწავლეთ 17 კაციანი საკონტროლო ჯგუფი. საკვლევ ჯგუფებში ასოციაციებში ხშირად მონაწილეობდა 4 – 6 აკროცენტრული ქრომოსომა, მაშინ როცა კონტროლში ასოციაცია ჩვეულებრივ წარმოდგენილი იყო ორი, იშვიათად სამი ქრომოსომით.

წინასწარ ჩატარებულმა სტატისტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ აქაი-სთან ერთად ყურადღება უნდა მიექცეს თითოეულ უჯრედში სხვადასხვა ტიპის ასოციაციების რიცხვს, რადგან ისინი შემთხვევითი სიდიდეებია და აქვთ უფრო მარტივი განაწილება ვიდრე მათ ჯამს – აქაი-ს. მათი პარამეტრი წარმოადგენს დოზის მათემატიკურ ფუნქციას, რაც თავის მხრივ საშუალებას იძლევა ამ პარამეტრის მნიშვნელობის მიხედვით განვსაზღვროთ დოზა.

ჩვენი აზრით, რადიაციის მცირე დოზებზე აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების რიცხვის მატება მეტყველებს უჯრედულ აქტივობაზე (უჯრედული რეზერვების მობილიზაცია). ეს მოვლენა შეიძლება ჩაითვალოს მცირე ინტენსივობით გალიზიანებისას უჯრედის პირველ პასუხად (ინდიკაციური აქტივობა, ან სტადია). შთანთქმული დოზის დიდი მნიშვნელობების დროს შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს უჯრედის ინდიკაციური მექანიზმების უჯრედული რეზერვების განლევას (აქაი-ის დაქვეითება), ან ისინი აღარ ასრულებენ წამყვან როლს და სანაცვლოდ უჯრედის სისტემის რეგულაციასა და კონტროლზე პასუხისმგებელი სხვა რგოლები აქტივირდება.

ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები კოლხიციინის დოზასთან დაკავშირებით აკროცენტრული ასოციაციების რიცხვის ზრდის შესახებ (17), ამიტომ კვლევისას ჩვენ როგორც საკონტროლო, ასევე საკვლევ ჯგუფში ვიყენებდით კოლხიციინის ერთდაიგივე რაოდენობას.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ჩვენს მიერ არჩეული კიდევ ერთი ციტოგენეტიკური მეთოდი იყო მიკრობირთვების აღრიცხვა ბუკალურ ექსფოლაციურ მონონუკლეარულ უჯრედებში. მეთოდის მგრძნობელობის შესწავლის მიზნით გამოვიკვლიეთ 21 პიროვნება, რომელთაც უკვე ჰქონდა დადგენილი პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში მიკრობირთვების დონე. მიუხედავად აბსოლუტურ რიცხვებში სხვაობისა, აღინიშნა ლიმფოციტური და ბუკალური მიკრობირთვების განაწილების სინქრონულობა. მართალია, აბსოლუტურ რიცხვებში ბუკალური მბ-ს რაოდენობა ლიმფოციტების მბ-ის რაოდენობაზე ნაკლები გამოვიდა, ჩვენი აზრით ეს სულაც არ ნიშნავს იმას, რომ მიკრობირთვების აღრიცხვა ბუკალურ უჯრედებში, მუტაგენის ზემოქმედების მიმართ უფრო ნაკლებად მგრძნობიარე ტესტია, ვიდრე მათი აღრიცხვა ლიმფოციტებში. პირიქით, თუ გავითვალისწინებთ ლიმფოციტების და ბუკალური ლორწოვანი უჯრედების სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობებს, დავრწმუნდებით რომ ეს უკანასკნელი თავისი ინფორმატიულობით ფაქტიურად პირველის ტოლფასია, ხოლო მისი სიმარტივის, ანალიზის სისწრაფის, არაინვაზიურობის, სიიაფისა და საკვლევი მასალის შორ მანძილზე ადვილად ტრანსპორტაბელურობის გამო, ხშირ შემთხვევაში მას შეიძლება უპირატესობაც კი



მივანიჭოთ. რა თქმა უნდა, ბუკალური მიკრობირთვების სხვადასხვა ფაქტორების მიმართ მაღალი მგრძობელობის გამო (109), მის მიხედვით ერთი რომელიმე მუტაგენის ეფექტის რაოდენობრივი განსაზღვრა (მაგალითად რადიაციის შემთხვევაში – მიღებული დოზის) არ მოხერხდება, სამაგიეროდ ის მეტად ეფექტური იქნება დიდი კოჰორტების კვლევისას, რისკ ჯგუფების გამოსაყოფად. რაც დავასაბუთებთ ჩვენს მომდევნო გამოკვლევებში დარიშხანის მუტაგენური ზემოქმედების რეგისტრირების მიზნით ამ მეთოდის გამოყენებისას.

დარიშხანის ეფექტს ვსწავლობდით რაჭის მაღალმთიან რეგიონის (ლუხუნის ხეობა) მოსახლეობის კვლევით. აქ განლაგებულია დარიშხანის (As) მომპოვებელი საბადო და წლების მანძილზე მუშაობდა დარიშხანის გადამამუშავებელი ქარხანა, რის გამოც გარემოში As-ის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნადაა მომატებული (15).

ჩვენ გამოვიკვლიეთ დარიშხანის ზემოქმედება ადგილობრივ ბავშვთა პოპულაციაში, რადგან ეს ასაკობრივი ჯგუფი მუტაგენების ზემოქმედებისადმი განსაკუთრებით მგრძობიარეა (51, 154, 213).

უშუალოდ საწარმოს მახლობლად მცხოვრებ ბავშვთა ჯგუფთან ერთად შვეისწავლეთ იმავე ასაკის და იგივე სოციალურ ეკონომიკურ პირობებში, წარმოებიდან  $\geq 50$  კმ-ით დაშორებულ დასახლებებში მცხოვრები და ანალოგიური მახასიათებლების მქონე ბავშვები. კონტროლის მიზნით კი გამოვიკვლიეთ იმავე ასაკის ეკოლოგიურად კეთილსაიმედო პირობებში მცხოვრები ბავშვები.

გამოვლინდა, რომ ლუხუნის ხეობაში მცხოვრებ ბავშვებს მიკრობირთვების რ-ბა პირის ღრუს ექსფოლაციურ უჯრედებში უფრო მეტი აქვთ, ვიდრე დარიშხანის წარმოებიდან დაშორებით მცხოვრებ, ამბროლაურის ჯგუფის ბავშვებს და თითქმის ათჯერ მეტი ვიდრე საკონტროლო ჯგუფს.

შედეგების შედარებამ გამოავლინა ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა (183). ჩვენ ჩავთვალეთ, რომ I ჯგუფში ექსფოლაციურ უჯრედებში მიკრობირთვების მომატება განპირობებულია დარიშხანის მოქმედებით, რადგანაც სხვა ფაქტორების და მათ შორის რადიაციული ფონის მხრივ, ჩვენს მიერ არჩეული უბნები იდენტურია. პედიატრების ჯგუფთან ერთად განხორციელებულმა კვლევამ გამოავლინა

სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია ბუკალური მიკრობირთვების რაოდენობის მატებასა და ბავშვთა ავადობას შორის. ჩაითვალა, რომ დარიშხანის ქრონიკული ზემოქმედება აისახება გენეტიკურ აპარატზე და ამავდროულად აქვეითებს ბავშვის ადაპტაციურ უნარს(8).

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგების შეჯამებით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ყველა გამოყენებული ციტოგენეტიკური მეთოდი სრულფასოვნად ასახავს ადამიანის ორგანიზმზე ფიზიკური და ქიმიური მუტაგენების ზემოქმედების ეფექტს. ქრომოსომული ცვლილებები ვლინდება მაშინ, როცა ორგანიზმის სხვა სისტემები (კერძოდ ჰემატოლოგიური) ჯერ კიდევ არ რეაგირებენ.

დასხივების მცირე დოზების ზემოქმედებისას დოზიმეტრიისათვის გარკვეული უპირატესობა აქვს ქრომოსომული აბერაციების აღრიცხვას პერიფერიული სისხლის მეტაფაზურ ლიმფოციტებში (9,10), რადგან დასხივებაზე ექვისას, იმ დიაპაზონშიც კი, რომელშიც არ რეგისტრირდება სპეციფიკური ქრომოსომული აბერაციები ( $\leq 0,2\text{Gy}$ ), აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების სიხშირის მატება, მცირე დოზების ქრონიკული ზემოქმედების სასარგებლოდ მეტყველებს (237, 238).  $0,2\text{Gy}$ -ზე მაღალი დოზებით დასხივებისას კი ალტერნატიულ, სარწმუნო და სრულფასოვან დოზიმეტრიულ მეთოდს პერიფერიული სისხლის ბინუკლარულ ლიმფოციტებში მიკრობირთვების კვლევა წარმოადგენს (1). რაც შეეხება მიკრობირთვების დონეს ექსფოლაციურ ბუკალურ უჯრედებში, ის საკვლევი მასალის ადვილად ტრანსპორტირებადობის გამო ინფორმატიული და ღირებულია დაშორებულ რეგიონებში კვლევისას, ხოლო არაინვაზიურობის გამო ეფექტურია ბავშვთა კონტინგენტისთვის ციტოგენეტიკური მონიტორინგის ჩატარებისას (7, 8).

სხვადასხვა მუტაგენის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ პირთათვის ციტოგენეტიკური ცვლილებების დროულ კონსტატაციას უდაოდ დიდი მნიშვნელობა აქვს პროფილაქტიკური და საჭიროებისას, თერაპიული ღონისძიებების შემუშავებისათვის.

## დასკვნები:

1. ციტოგენეტიკური მონიტორინგი სრულად ასახავს მუტაგენის ადამიანის ორგანიზმზე ზემოქმედებას.
2. მიკრობირთვების აღრიცხვის მეთოდი ეფექტურია ორგანიზმზე როგორც ფიზიკური, ასევე ქიმიური მუტაგენების ზემოქმედების გამოსავლენად.
3. მიკრობირთვების ფონური მაჩვენებლების შესწავლამ გამოავლინა საქართველოში გარემოს დაბინძურების საშუალო ხარისხი.
4. აგებული კალიბრული მრუდის საშუალებით და მიკრობირთვების დონის მიხედვით საკვლევ პირებს შეიძლება დაუდგინდეს დასხივების დაბალი დოზები.
5. ბიოდოზიმეტრიისათვის გამოყენებული ციტოგენეტიკური მეთოდების შედარებამ დაადასტურა ლიმფოციტებში მიკრობირთვების კვლევის მეთოდის მაღალი სანდოობა, რაც საშუალებას გვაძლევს ის ქრომოსომული ბიოდოზიმეტრიის სრულფასოვან ალტერნატივად განვიხილოთ.
6. მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ზემოქმედების ქვეშ მყოფ პირთა ციტოგენეტიკურმა ანალიზმა დოზის მატების პარალელურად აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების სიხშირის სარწმუნო ზრდა გამოავლინა, რაც თავის მხრივ უჯრედის ტრანსკრიპციული აქტივობის ზრდის მაჩვენებელია.
7. ქრომოსომული დოზიმეტრიის ჩატარებისას, აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციების ინდექსის მატება, რეგისტრირებადი ქრომოსომული აბერაციების არარსებობის შემთხვევაშიც კი, ადამიანის ორგანიზმზე მაიონებელი რადიაციის დაბალი დოზების ქრონიკულ ზემოქმედებაზე მეტყველებს.
8. მაიონებელი რადიაციის მცირე დოზების ქრონიკული ზემოქმედებისას, ქრომოსომული დარღვევების არსებობის დროს ჰემოგრამაში ცვლილებები არ რეგისტრირდება, რაც გენეტიკური სისტემის მაღალ მგრძობელობაზე მიუთითებს.
9. ქიმიური ან ფიზიკური მუტაგენის ზემოქმედებისას დიდი კოპორტების გამოსაკვლევად ექსფოლაციურ ბუკალურ უჯრედებში მიკრობირთვების აღრიცხვის მეთოდი ინფორმატიული, ადვილად ხელმისაწვდომი და ეკონომიური ტესტია.

### პრაქტიკული რეკომენდაციები:

1. მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედებაზე ეჭვისას მიზანშეწონილია ციტოგენეტიკური კვლევის ჩატარება.
2. ბიოდოზიმეტრიის სწრაფად ჩასატარებლად შეიძლება შემოვიფარგლოთ პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში მიკრობირთვების კვლევით.
3. მუტაგენებით დაბინძურებულ გარემოში მცხოვრებთა დიდი კონტინგენტის გამოკვლევის დროს რისკ ჯგუფების გამოსაყოფად ყველაზე ხელმისაწვდომი კვლევის მეთოდია ექსფოლაციურ უჯრედებში მიკრობირთვების აღრიცხვა.

### გამოყენებული ლიტერატურის სია

1. ანთელავა მ., ზედგინიძე ა., გვიმრაძე ხ. მიკრობირთვების კვლევის მეთოდის მნიშვნელობა, ადამიანის ორგანიზმზე მაიონებელი რადიაციის ზემოქმედების გამოსავლენად. *Georgian Journal of Radiology*, 2006; 1 (24), 38-43.
2. ყუბანეიშვილი ე. ბიომეტრია. თბილისი 2002.
3. **Аклеев А.В., Ава А., Акияма М., и др.** Биологическая индикация хронического облучения в отдаленные сроки. Библиотека журнала "Медицинская радиология и радиационная безопасность" - Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов. *Материалы 1-го международного симпозиума*; г. Челябинск, 9-13 января 1995 года. М.: Изд- во ИЗДАТ, 1996, с. 7 - 19.
4. **Большев Л.Н., Смирнов Н.В.** Таблицы математической статистики.: *Наука*. 1983. Москва.
5. **Вартазарян Н.С.** „Оценка мутагенных воздействия методом учёта микроядр в эксфолиативных клетках человека~. *Морфология*. 1998. 113(3),с29.
6. **Воробцова И. Е., Воробьева М. В., Богомазова А. Н.** и др. Зависимость частоты стабильных и нестабильных аберраций хромосом от дозы облучения лимфоцитов человека in vitro. *Радиационная Биология. Радиоэкология*.-1997.-Т. 37, вып. 2.-С. 233-239.
7. **Гагошидзе М. В, Антелава М.О, Зедгинидзе А. Г.** Влияние загрязнённой мышьяком среды на генетический аппарат детей и подростков . *Georgian Medical news*,2004, №12(117), 59-62с.

8. Гагошидзе М. В, Антелава М.О, Зедгинидзе А. Г. Манджавидзе Н.Ш. Влияние экологической ситуации на Заболеваемость детей Острыми Респираторными заболеваниями. *Georgian Medical news*, 2005, No1(118) 49-52 с.
9. Зедгинидзе А. Г., Гвимрадзе Х. А. Цитогенетические нарушения у лиц, облученных в результате несчастного случая. ж. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1999,2, 26-29.
10. Зедгинидзе А. Г., Иосава Г. Г., Гвимрадзе Х. А., Антелава М. О. Хромосомные нарушения у медицинских работников Грузии, имеющих контакт с радиоактивными источниками. *Georgian J. of Radiology*, 2003, 1, (14), 35-38.
11. Коломиец А. Ф. Полихлорциклические ксенобиотики. *Успехи химии*. 1991 №3 с 22.
12. Ллойд Д. “Хромосомные aberrации лимфоцитов человека и малые дозы радиации”. материалы семинара “Биологические эффекты малых доз радиации”. 1999.
13. Майстренко В.Н., Хамитов Р.З., Будников Г.К. Экологический мониторинг суперэкоотоксикантов. М.: *Химия*, 1996. 320 с.
14. Нерсесян, А. К. Микроядерный тест в эксфолиативных клетках человека, как метод изучения воздействия мутагенов / кластогенов. *Цитол. Генет.* 30: 91-97 .1996.
15. Сунаташвили Г.Д. Гидрохимия Грузии . Тбилиси -2003, 210стр.
16. Abdel-Rahman SZ., Ammenheuser MM., Omiecinski CJ., Wickliffe JK., Rosenblatt JL., Ward JB Jr. Variability in human sensitivity to 1,3-butadiene: influence of polymorphisms in the 5'-flanking region of the microsomal epoxide hydrolase gene (EPHX1). *Toxicol Sci.* 2005 May;85(1):624-31.
17. Abramova E., Vyguinnyi S., Mamaeva S. Increased frequency of acrocentric chromosome association during colcemid treatment. *Cancer Genet Cytogenet.* 1993 Jul 1;68(1):52-9.
18. Adrain C., Brumatti G., Martin SJ. Apoptosomes: protease activation platforms to die from. *Trends Biochem Sci.* 2006 May;31(5):243-7.
19. Afshar G., Jelluma N., Yang X., Basila D., Arvold ND., Karlsson A., Yount GL., Dansen TB., Koller E., Haas-Kogan DA. Radiation-induced caspase-8 mediates p53-independent apoptosis in glioma cells. *Cancer Res.* 2006 Apr 15;66(8):4223-32.
20. Albert AY., Schluter D. Selection and the origin of species. *Curr Biol.* 2005 Apr 26;15(8):R283-8.

21. **An JH., Seong JS.** Proteomics analysis of apoptosis-regulating proteins in tissues with different radiosensitivity. *J Radiat Res.* **2006** Jun;47(2):147-55.
22. **An MY., Kim TH.** Frequencies of micronuclei in peripheral lymphocytes in Korean populations after chronic low-dose radiation exposure. *J Vet Sci.* **2002** Sep;3(3):213-8.
23. **Annis DH., Craig BA.** The effect of interlaboratory variability. *Diagn Microbiol Infect Dis.* **2005** Sep;53(1):61-4.
24. **Aposhian HV., Aposhian MM.** Arsenic toxicology: five questions. *Chem Res Toxicol.* **2006** Jan;19(1):1-15.
25. **Ashley K., Harper M.** American Society for Testing and Materials. ASTM international standards for monitoring chemical hazards in workplaces. *J Occup Environ Hyg.* **2005** Jun;2(6):D44-7.
26. **Au WW.** Mutagen sensitivity assays in population studies. *Mutat Res.* **2003** Nov;544(2-3):273-7.
27. **Aydin A., Tumerdem B., Tuncer S.** Consequences of radiation accidents. *nn Plast Surg.* **2004** Sep;53(3):300-1.
28. **Balicek P., Zizka J., Skalska H.** The association of satellites of human acrocentric chromosomes and Ag staining of nucleolar organizers. *Cas Lek Cesk.* **1984** Dec 28;123(52):1599-603.
29. **Barale R., Chelotti L., Davini T., Del Ry S., Andreassi MG., Ballardini M et al.** Sister chromatid exchange and micronucleus frequency in human lymphocytes of 1,650 subjects in an Italian population: II. Contribution of sex, age, and lifestyle. *Environ Mol Mutagen* **1998**; 31: 228-242.
30. **Basu A., Mahata J., Gupta S., Giri AK.** Genetic toxicology of a paradoxical human carcinogen, arsenic—a review. *Mutat Res* **2001**;488:171-94.
31. **Batty DP., Wood RD.** Damage recognition in nucleotide excision repair of DNA. *Gene.* **2000** Jan 11;241(2):193-204.
32. **Belien JA., Copper MP., Braakhuis BJ., Snow GB., Baak JP.** Standardization of counting micronuclei: definition of a protocol to measure genotoxic damage in human exfoliated cells. *Carcinogenesis.* **1995** Oct;16(10):2395-400.
33. **Benotmane M.** Molecular aspects of individual radiosensitivity. *J Biol Regul Homeost Agents.* **2004** Jul-Dec;18(3-4):357-62.
34. **Bhat NN., Rao BS.** Dose rate effect on micronuclei induction in cytokinesis blocked human peripheral blood lymphocytes. *Radiat Prot Dosimetry.* **2003**;106(1):45-52.

- 35. Bloom SE., Goodpasture C.** An improved technique for selective silver staining of nucleolar organizer regions in human chromosomes. *Hum Genet.* **1976** Oct 28;34(2):199-206.
- 36. Bolognesi C., Perrone E., Landini E.** Micronucleus monitoring of a floriculturist population from western Liguria, Italy. *Mutagenesis* **2002**; 17: 391-397.
- 37. Bolognesi C., Perrone E., Roggieri P., Pampanin DM., Sciutto A.** Assessment of micronuclei induction in peripheral erythrocytes of human exposed to xenobiotics under controlled conditions. *Aquat Toxicol.* **2006** Jun 1;78 Suppl 1:S93-8.
- 38. Bolt HM., Foth H., Hengstler JG., Degen GH.** Carcinogenicity categorization of chemicals-new aspects to be considered in a European perspective. *Toxicol Lett.* **2004** Jun 15;151(1):29-41.
- 39. Bonassi S., Fenech M., Lando C., Lin YP., Ceppi M., Chang WP.** et al. Human Micronucleus project: international database comparison for results with the cytokinesis-block micronucleus assay in human lymphocytes: I. Effect of laboratory protocol, scoring criteria, and host factors on the frequency of micronuclei. *Environ Mol Mutagen* **2001**; 37: 31-45.
- 40. Booth FW., Lees S.** Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases. *Physiol Genomics.* **2006** may 10.
- 41. Branca M., Morosini P., Severi P., Erzen M., Di Benedetto C., Syrjanen K.** New statistical software for intralaboratory and interlaboratory quality control in clinical cytology. Validation in a simulation study on clinical samples. *Acta Cytol.* **2005** Jul-Aug;49(4):398-404.
- 42. Burnham JW., Franco J.** Radiation. *Crit Care Clin.* **2005** Oct; 21(4): 785-813.
- 43. Cahuzac N., Baum W., Kirkin V., Conchonaud F., Wawrezynieck L., Marguet D., Janssen O., Zornig M., Hueber AO.** Fas ligand is localized to membrane rafts, where it displays increased cell death-inducing activity. *Blood.* **2006** Mar 15;107(6):2384-91.
- 44. Cai Y., Wu MH., Ludeman SM., Grdina DJ., Dolan ME.** Role of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase in protecting against cyclophosphamide-induced toxicity and mutagenicity. *Cancer Res.* **1999** Jul 1;59(13):3059-63.
- 45. Carrano AV., Natarajan AT.** Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques. *Mutat Res* 204:379-406 .**1988**.
- 46. Cascorbi I.** Genetic basis of toxic reactions to drugs and chemicals. *Toxicol Lett.* **2006** Mar 15;162(1):16-28.

47. **Catena C., Conti D., Del Nero A., Righi E.** Cytogenetic dosimetry: dose-effect curves and a methodological comparison. *Med Lav.* **1993** Mar-Apr;84(2):133-46.
48. **Chebotarev AN.** New approach to evaluating mutagenicity by cytogenetic techniques. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* **2000**;(5):23-6.
49. **Chen CJ., Hsu LI., Wang CH., Shih WL., Hsu YH., Tseng MP., Lin YC., Chou WL., Chen CY., Lee CY., Wang LH., Cheng YC., Chen CL., Chen SY., Wang YH., Hsueh YM., Chiou HY., Wu MM.** Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility of arsenic-induced health hazards in Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol.* **2005** Aug 7;206(2):198-206.
50. **Chen CL., Liao M., Huang CY.** Effect of combined pollution by heavy metals on soil enzymatic activities in areas polluted by tailings from Pb-Zn-Ag mine. *J Environ Sci.* **2005**;17(4):637-40.
51. **Chen Z., Robison L., Giller R., Krailo M., Davis M., Davies S., Shu XO.** Environmental exposure to residential pesticides, chemicals, dusts, fumes, and metals, and risk of childhood germ cell tumors. *Int J Hyg Environ Health.* **2006** Jan;209(1):31-40.
52. **Cheng TJ., Christiani DC., Xu X., Wain JC., Wiencke JK., Kelsey K.** Increased micronucleus frequency in lymphocytes from smokers with lung cancer. *Mutat Res.* **1996** Jan 17;349(1):43-50.
53. **Cho RJ., Huang M., Campbell MJ., Dong H., Steinmetz L., Sapinoso L., Hampton G., Elledge SJ., Davis RW., Lockhart DJ.** Transcriptional regulation and function during the human cell cycle. *Nat Genet.* **2001** Jan;27(1):48-54.
54. **Chou WC., Hawkins AL., Barrett JF., Griffin CA., Dang CV .** Arsenic inhibition of telomerase transcription leads to genetic instability. *J Clin Invest.* **2001** Nov;108(10):1541-7.
55. **Curtin J. F. & Cotter, T. G. 2003.** Live and let die: regulatory mechanisms in Fas-mediated apoptosis. *Cellular Signalling* 15: 983-992.
56. **Danaee H., Nelson HH., Liber H., Nelson HH., Liber H.** Low dose exposure to sodium arsenite synergistically interacts with UV radiation to induce mutations and alter DNA repair in human cells. *Mutagenesis.* **2004** Mar;19(2):143-8.57.
57. **Dawson-Saunders B., Trapp R. G.** Basic and Clinical Biostatistics. Usa. California. **1990.**
58. **Decordier I., Kirsch-Volders M.** The in vitro micronucleus test: from past to future. *Mutat Res.* **2006** May 4;607(1):2-4.



- 59. Deidda B.** Industrial system and health hazards: significant issues concerning occupational health. Relevance and reliability of epidemiological research. *Epidemiol Prev.* **2005** May-Aug;29(3-4):214-9.
- 60. Desoize B.** Metals and metal compounds in carcinogenesis. *In Vivo.* **2003** Nov-Dec;17(6):529-39.
- 61. Dhawan A., Ferenci P., Geubel A., Houwen R., Lerut J., Sokal E.** Genes and metals: a deadly combination. *Acta Gastroenterol Belg.* **2005** Jan-Mar;68(1):26-32.
- 62. Di Giorgio C., De Meo MP., Laget M., Guiraud H., Botta A., Dumenil G.** The micronucleus assay in human lymphocytes: screening for inter-individual variability and application to biomonitoring. *Carcinogenesis* **1994**; 15: 313-317.
- 63. Donnelly KC., Claxton LD., Huebner HJ., Capizzi J.** Mutagenic interactions of model chemical mixtures. *Chemosphere.* **1998** Sep;37(7):1253-61.
- 64. Duker AA., Carranza EJ., Hale M.** Arsenic geochemistry and health. *Environ Int.* **2005** Jul;31(5):631-41.
- 65. Eidus LKh.** Extrapolation of dose-effect relationships for cytogenetic aberrations from high to low doses. *Radiats Biol Radioecol.* **1999** Jan-Feb;39(1):177-80.
- 66. Feinendegen LE., Neumann RD.** Physics must join with biology in better assessing risk from low-dose irradiation. *Radiat Prot Dosimetry.* **2005**;117(4):346-56.
- 67. Fenech M.** The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res* **2000**; 455: 81-95.
- 68. Fenech M., Bonassi S., Turner J., Lando C., Ceppi M., Chang WP., Holland N., Kirsch-Volders M., Zeiger E., Bigatti MP., Bolognesi C., Cao J., De Luca G., Di Giorgio M., Ferguson LR., Fucic A., Lima OG., Hadjidekova VV., Hrelia P., Jaworska A., Joksic G., Krishnaja AP., Lee TK., Martelli A., McKay MJ., Migliore L., Mirkova E., Muller WU., Odagiri Y., Orsiere T., Scarfi MR., Silva MJ., Sofuni T., Surralles J., Trenta G., Vorobtsova I., Vral A., Zijno A.** Human Micronucleus project Intra- and inter-laboratory variation in the scoring of micronuclei and nucleoplasmic bridges in binucleated human lymphocytes. Results of an international slide-scoring exercise by the HUMN project. *Mutat Res.* **2003** Jan 10;534(1-2):45-64.
- 69. Fenech M., Chang WP., Kirsch-Volders M., Holland N., Bonassi S., Zeiger E.** Human Micronucleus project. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mutat Res* **2003**; 534: 65-75.
- 70. Ferguson LR.** Natural and man-made mutagens and carcinogens in the human diet. *Mutat Res.* **1999** Jul 15;443(1-2):1-10.

71. **Fewtrell L., Fuge R., Kay D.** An estimation of the global burden of disease due to skin lesions caused by arsenic in drinking water. *J Water Health*. 2005 Jun;3(2):101-7.
72. **Fietta P.** Many ways to die: passive and active cell death styles. *Riv Biol*. 2006 Jan-Apr;99(1):69-83.
73. **Fumal I., Pierard-Franchimont C., Pierard GE.** Arsenical keratoses and carcinomas. *Rev Med Liege*. 2005 Apr;60(4):217-21.
74. **Ganguly BB.** Cell division, chromosomal damage and micronucleus formation in peripheral lymphocytes of healthy donors: related to donor's age. *MutatRes* 1993;295:135-148.
75. **Garriott ML., Phelps JB., Hoffman WP.** A protocol for the in vitro micronucleus test. I. Contributions to the development of a protocol suitable for regulatory submissions from an examination of 16 chemicals with different mechanisms of action and different levels of activity. *Mutat Res* 2002;517:123-134.
76. **Gebbers JO.** The environment and autoimmunity--from external causes to inner conflicts. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2001 Nov 1;90(44):1913-22.
77. **Gebel TW.** Genotoxicity of arsenical compounds. *Int J Hyg Environ Health*. 2001 Mar;203(3):249-62.
78. **Ghiassi-nejad M., Mortazavi SM., Cameron JR., Niroomand-rad A., Karam PA.** Very high background radiation areas of Ramsar, Iran: preliminary biological studies. *Health Phys*. 2002 Jan;82(1):87-93.
79. **Goans RE., Wald N.** Radiation accidents with multi-organ failure in the United States. *BJR Suppl*. 2005;27:41-6.
80. **Gomez-Arroyo S., Dias-Sanchez Y., Mendes\_Perez M.** Cytogenetic biomonitoring in a Mexican floriculture worker group exposed to pesticides. *Mutat. Res.* 466, 117-124. 2000.
81. **Goodhead, D.** The initial physical damage produced by ionizing radiations, *Int. J. Radiat. Biol.* 56 .1989. 623-634.
82. **Gourabi H., Mozdarani H.** A cytokinesis-blocked micronucleus study of the radioadaptive response of lymphocytes of individuals occupationally exposed to chronic doses of radiation. *Mutagenesis*. 1998 Sep;13(5):475-80.
83. **Gradecka ., Palus J., Wasowicz W.** Selected mechanisms of genotoxic effects of inorganic arsenic compounds. *Int J Occup Med Environ Health*. 2001;14(4):317-28.
84. **Gros L., Ishchenko AA., Ide H., Elder RH., Sapparbaev MK.** The major human AP endonuclease (Ape1) is involved in the nucleotide incision repair pathway. *Nucleic Acids Res*. 2004 Jan 2;32(1):73-81.

- 85. Hagmar L., Brogger A., Hansteen I-L., Heim S., Hogdteadt B., Knudsen L., Lambert B., Linaainmaa K., Mitelman F., Nordenson I., Reuterwall C., Solamaa S., Skerfving S., Sorsa M.** Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage. *Cancer Res* 54:2119-2922 **1995**.
- 86. Hahn MW., Rockman MV., Soranzo N., Goldstein DB., Wray GA.** Population genetic and phylogenetic evidence for positive selection on regulatory mutations at the factor VII locus in humans. *Genetics*. **2004** Jun;167(2):867-77.
- 87. Hall E.** Radiobiology for Radiologist, 5th edn, Philadelphia, USA. **2000**.
- 88. Harpending H., Cochran G.** Genetic diversity and genetic burden in humans. *Infect Genet Evol.* **2006** Mar;6(2):154-62.
- 89. Harvey CF., Beckie RD.** Arsenic: its biogeochemistry and transport in groundwater. *Met Ions Biol Syst.* **2005**;44:145-69.
- 90. Hei TK, Filipic M.** Role of oxidative damage in the genotoxicity of arsenic. *Free Radic Biol Med.* **2004** Sep 1;37(5):574-81.
- 91. Hengartner M. O.** The biochemistry of apoptosis. *Nature* **2000**. 407: 770-776.
- 92. Hirano S., Kobayashi Y.** Arsenic. *Nippon Rinsho.* **2004** Dec;62 Suppl 12:522-5.
- 93. Hirner AV.** Speciation of alkylated metals and metalloids in the environment. *Anal Bioanal Chem.* **2006** Jun;385(3):555-67.
- 94. Hoang Hung T., Gerber GB., Leonard ED., Crutzen-Fayt MC., Richard F, Leonard A.** Use of the micronucleus test for biological dosimetry in cases of homogeneous or non-homogeneous exposure to ionizing radiations. *C R Seances Soc Biol Fil.* **1995**;189(6):1137-42.
- 95. Hooker AM., Bhat M., Day TK., Lane JM., Swinburne SJ., Morley AA., Sykes P.** The linear no-threshold model does not hold for low-dose ionizing radiation. *Radiat Res.* **2004** Oct;162(4):447-52.
- 96. Huang C., Ke Q., Costa M., Shi X.** Molecular mechanisms of arsenic carcinogenesis. *Mol Cell Biochem.* **2004** Jan;255(1-2):57-66.
- 97. Huber R., Braselmann H.** Intra- and inter-individual variation of background and radiation-induced micronucleus frequencies in human lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol.*, 61, 655-661. **1992**.
- 98. Hughes MF.** Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett.* **2002** Jul 7;133(1):1-16.

- 99. Hui H., Dotta F., Di Mario U., Perfetti R.** Role of caspases in the regulation of apoptotic pancreatic islet beta-cells death. *J Cell Physiol.* **2004** Aug;200(2):177-200.
- 100. Huynen MA., Gabaldon T., Snel B.** Variation and evolution of biomolecular systems: searching for functional relevance. *FEBS Lett.* **2005** Mar 21;579(8):1839-45.
- 101. IAEA.** Training course on medical emergencies in case of radiological accidents. at *IPSN, Fontenay-aux-Roses* (France), November 30-december 11, **1998**.
- 102. IAEA.** Cytogenetic analysis for radiation dose assessment. *Technical reports series #405.* Vienna, **2001**.
- 103. Ibrahim D., Froberg B., Wolf A., Rusyniak DE.** Heavy metal poisoning: clinical presentations and pathophysiology. *Clin Lab Med.* **2006** Mar;26(1):67-97.
- 104. Ibrulj S., Kronic-Haveric A., Haveric S., Pojskic N., Hadziselimovic R.** Micronuclei occurrence in population exposed to depleted uranium and control human group in correlation with sex, age and smoking habit. *Med Arh.* **2004**;58(6):335-8.
- 105. International Atomic Energy Agency, World Health Organization,** Diagnosis and Treatment of Radiation Injuries, *Safety Report Series. # 2.* IAEA, Vienna. **1998**.
- 106. International Atomic Energy Agency.** Cytogenetic Analysis for radiation Dose Assessment, *Technical report series # 405.* IAEA, Vienna, **2001** 81-89.
- 107. International commission on radiological protection.** 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (Publication 60). *Ann. ICRP 21.* **1991**.
- 108. Ireland S. J.** Integrated mathematics of radiographic exposure. Mosby \_Year book, Inc. 11830 Westline Industrial Drive St. Louis, Missouri 63146. **1996**.
- 109. Ishikawa H., Tian Y., Yamauchi T.** Influence of gender, age and lifestyle factors on micronuclei frequency in healthy Japanese populations. *J Occup Health* **2003**;45:179-81.
- 110. Jarup L.** Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull.* **2003**;68:167- 82.
- 111. Jeggo PA, Lobrich M.** Contribution of DNA repair and cell cycle checkpoint arrest to the maintenance of genomic stability. *DNA Repair (Amst).* **2006** Sep 8;5(9-10):1192-8.
- 112. Joksic G., Petrovic S., Ilic Z.** Age-related changes in radiation-induced micronuclei among healthy adults. *Braz J Med Biol Res.* **2004** Aug;37(8):1111-7.
- 113. Jurado J., Maciejewska A., Krwawicz J., Laval J., Sapparbaev MK.** Role of mismatch-specific uracil-DNA glycosylase in repair of 3,N4-ethenocytosine

- in vivo. *DNA Repair* (Amst). **2004** Dec 2;3(12):1579-90.
- 114.Karcher W.** Recent trends and developments in the EU in the environmental control and management of chemicals. *Ecotoxicol Environ Saf.* **1998** May-Jun;40(1-2):97-102.
- 115.Kawata T., Ito H., George K., Wu H., Cucinotta FA.** Chromosome aberrations induced by high-LET radiations. *Biol Sci Space.* **2004** Dec;18(4):216-23.
- 116.Kirsch-Volders M., Sofuni T., Aardema M., Albertini S., Eastmond D., Fenech M., Ishidate M Jr., Lorge E., Norppa H., Surralles J., von der Hude W., Wakata A.** Report from the In Vitro Micronucleus Assay Working Group. *Environ Mol Mutagen.* **2000**;35(3):167-72.
- 117.Kleindorfer PR., Belke JC., Elliott MR., Lee K., Lowe RA., Feldman HI.** Accident epidemiology and the U.S. chemical industry: accident history and worst-case data from RMP\**Info.* *Risk Anal.* **2003** Oct;23(5):865-81.
- 118.Koksal G., Lloyd D. C., Edwards A. A., Prosser J. S., Havaalari P. K.** The dependence of the micronucleus yield in human lymphocytes on culture and cytokinesis blocking times. *Radiat. Protect Dosimetry*, 29, 209-212, **1989**.
- 119.Kostenko SA., Buntova EG., Glazko TT.** Species specificity of karyotype instability under conditions of radionuclide contamination (the Chernobyl Nuclear Power Plant) in the voles, *Microtus oeconomus*, *Microtus arvalis*, and *Clethrionomys glareolus*. *Tsitolog Genet.* **2001** Mar-Apr;35(2):11-8.
- 120.Kostrzewa RM.** Review of apoptosis vs. necrosis. *Neurotox Res.* **2000** May;2(2-3):239-50.
- 121.Krajewski JA.** Chemical accidents and catastrophes as a source of the greatest hazard to the environment and human health in Poland. *Med Pr.* **1997**;48(1):93-103
- 122.Kronic A., Haveric S., Ibrulj S.** Micronuclei frequencies in peripheral blood lymphocytes of individuals exposed to depleted uranium. *Arh Hig Rada Toksikol.* **2005** Sep;56(3):227-32.
- 123.Kukhta VK., Marozkina NV., Sokolchik IG., Bogaturova EV.** Molecular mechanisms of apoptosis. *Ukr Biokhim Zh.* **2003** Nov-Dec;75(6):5-9.
- 124.Leal-Garza CH., Cerda-Flores RM., Leal-Elizondo E., Cortes-Gutierrez EI.** Micronuclei in cervical smears and peripheral blood lymphocytes from women with and without cervical uterine cancer. *Mutat Res.* **2002** Mar 25;515(1-2):57-62.
- 125.Lee JT., Shin D., Chung Y.** Air pollution and daily mortality in Seoul and Ulsan, Korea. *Environ Health Perspect.* **1999** Feb;107(2):149-54.

126. Lee W., Kim Y., Lee KY., Kang CS., Lee W., Lee KS., Shim SI., Han K. AgNOR of human interphase cells in relation to acrocentric chromosomes. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999 Aug;113(1):14-8.
127. Lee WR., Perantie DC., Clark KB., Guillot DA., Wilson VL. Effect of mutagen-induced cell lethality on the dose response of germline mutations. *Environ Mol Mutagen.* 2001;37(4):340-4.
128. Leonard A., Rueff J., Gerber GB., Leonard ED. Usefulness and limits of biological dosimetry based on cytogenetic methods. *Radiat Prot Dosimetry.* 2005;115(1-4):448-54.
129. Lerda D. Sister chromatid exchange (SCE) among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Mutat Res* 1994;312:111-20.
130. Li Y., Xia Y., He L., Ning Z., Wu K., Zhao B., Le XC., Kwok R., Schmitt M., Wade T., Mumford J., Otto D. Neurosensory effects of chronic exposure to arsenic via drinking water in Inner Mongolia. *J Water Health.* 2006 Mar;4(1):29-37.
131. Licht O., Weyers A., Nagel R. Ecotoxicological characterisation and classification of existing chemicals. Examples from the ICCA HPV initiative and comparison with other existing chemicals. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2004;11(5):291-6.
132. Lindholm C., Salomaa S., Tekkel M., Paile W., Koivistoinen A., Ilus T., Veidebaum T. Persistence of translocations after accidental exposure to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol.* 1998 Nov;74(5):565-71.
133. Lindholm C., Tekkel M., Veidebaum T., Ilus T., Salomaa S. Biodosimetry after accidental radiation exposure by conventional chromosome analysis. *Int J Radiat Biol.* 1996 Dec;70(6):647-56.
134. Little JB. Genomic instability and radiation. *J Radiol Prot.* 2003 Jun;23(2):173-81.
135. Mackay D., Webster E. Environmental persistence of chemicals. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2006 Jan;13(1):43-9.
136. Maes A., Van Gorp U., Verschaeve L. Cytogenetic investigation of subjects professionally exposed to radiofrequency radiation. *Mutagenesis.* 2006 Mar;21(2):139-42.
137. Mahata J., Basu A., Ghoshal S., et al. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India. *Mutat Res* 2003;534:133-43.
138. Mahata J., Chaki M., Ghosh P., Das LK., Baidya K., Ray K., Natarajan AT., Giri AK. Chromosomal aberrations in arsenic-exposed human populations: a review with

special reference to a comprehensive study in West Bengal, India. *Cytogenet Genome Res.* **2004**;104(1-4):359-64.

**139.Majchrzak M., Bowater RP., Staczek P., Parniewski P.** SOS Repair and DNA Supercoiling Influence the Genetic Stability of DNA Triplet Repeats .

*J Mol Biol.* **2005** Sep 7.

**140.Maki-Paakkanen J., Kurttio P., Paldy A., Pekkanen J.** Association between the clastogenic effect in peripheral lymphocytes and human exposure to arsenic through drinking water. *Environ Mol Mutagen* **1998**;32:301-13.

**141.Marciulioniene D., Montvydiene D., Kiponas D., Luksiene B., Butkus D.** Toxicity to Tradescantia of technogenic radionuclides and their mixture with heavy metals. *Environ Toxicol.* **2004** Aug;19(4):346-50.

**142.Marcon F., Andreoli C., Rossi S., Verdina A., Galati R., Crebelli R.** Assessment of individual sensitivity to ionizing radiation in a healthy population.

*Mutat Res.* **2003** Nov 10;541(1-2):1-8.

**143.Matschullat J.** Arsenic in the geosphere. *Sci Total Environ.* **2000** Apr 17;249(1-3):297-312.

**144.Mayor S.** Health consequences after Chernobyl disaster are less than feared. *BMJ.* **2005** Sep 10;331(7516):534.

**145.Maznik NA., Vinnikov VA.** The retrospective cytogenetic dosimetry using the results of conventional chromosomal analysis in Chernobyl clean-up workers. *Radiats Biol Radioecol.* **2005** Nov-Dec;45(6):700-8.

**146.Maznik NA., Vinnikov VA.** Time-effect relationship for unstable chromosome exchange levels in Chernobyl clean-up workers. *Tsitol Genet.*

**2004** Jul-Aug;38(4):14-22.

**147.Mazurik VK., Mikhailov VF.** Molecular epidemiology of the late radiation effects. *Radiats Biol Radioecol.* **2004** May-Jun;44(3):296-311.

**148.McGale P., Darby SC.** Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat Res.* **2005** Mar;163(3):247-57.

**149.Migliore L., Coppede F.** Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases. *Mutat Res.* **2002** Dec;512(2-3):135-53.

**150.Miraglia N., Assennato G., Clonfero E., Fustinoni S., Sannolo N.** Biologically effective dose biomarkers. *G Ital Med Lav Ergon.* **2004** Oct- Dec;26(4):298-301.

**151.Mohammadi S., Taghavi-Dehaghani M., Gharaati MR., Masoomi R., Ghiassi-Nejad M.** Adaptive Response of Blood Lymphocytes of Inhabitants Residing in High

Background Radiation Areas of Ramsar- Micronuclei, Apoptosis and Comet Assays. *J Radiat Res* 2006 Sep 21.

**152.Mohan M., Gurjar BR.** A risk-based model to establish threshold planning quantities of hazardous substances. *J Air Waste Manag Assoc.* 2004 Apr;54(4):495-503.

**153.Mohanty AK., Sengupta D., Das SK., Saha SK., Van KV.** Natural radioactivity and radiation exposure in the high background area at Chhatrapur beach placer deposit of Orissa, India. *J Environ Radioact.* 2004;75(1):15-33.

**154.Montero R., Serrano L., Davila V., Segura Y., Arrieta A., Fuentes R., Abad I., Valencia L., Sierra P., Camacho R.** Metabolic polymorphisms and the micronucleus frequency in buccal epithelium of adolescents living in an urban environment. *Environ Mol Mutagen.* 2003; 42 (3) : 216-22.

**155.Moore LE., Smith AH., Hopenhayn-Rich C., Biggs ML., Kalman DA., Smith MT.** Micronuclei in exfoliated bladder cells among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997 Jan;6(1):31-6.

**156.Moorhead P. S., Nowell, P. C.** et al. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.* 20. 1960, 613-616.

**157.Morishima H., Koga T., Tatsumi K., Nakai S., Sugahara T., Yuan Y., Wei L.** Dose measurement, its distribution and individual external dose assessments of inhabitants in the high background radiation areas in China.

*J Radiat Res* 2000 Oct;41 Suppl:9-23.

**158.Morton CC., Corey LA., Nance WE., Brown JA.** Quinacrine mustard and nucleolar organizer region heteromorphisms in twins. *Acta Genet Med Gemellol* 1981;30(1):39-49.

**159.Musilova J., Michalova K., Hoffmanova H.** Increased satellite association induced by 5' bromodeoxyuridine treatment of phytohemagglutinin- stimulated blood lymphocytes. *Hum Genet.* 1983;65(2):91-3.

**160.Narayanan R., Tiwari P., Inoa D., Ashok BT.** Comparative analysis of mutagenic potency of 1-nitro-acridine derivatives. *Life Sci.* 2005 Sep 16;77(18):2312-23.

**161.Nasonova EA., Shmakova NL., Komova OV., Mel'nikova LA., Fadeeva TA., Krasavin EA., Ritter S.** Cytogenetic effects of low-dose radiation with different LET in human peripheral blood lymphocytes. *Radiat Environ Biophys.* 2006 / 10.

**162.Navas-Acien A., Sharrett AR., Silbergeld EK., Schwartz BS., Nachman KE., Burke TA., Guallar E.** Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Am J Epidemiol.* 2005 Dec 1;162(11):1037-49.



- 163.Negishi T., Nagaoka C., Hayatsu H., Suzuki K., Hara T., Kubota M., Watanabe M., Hieda K.** Somatic-cell mutation induced by UVA and monochromatic UV radiation. *Photochem Photobiol.* **2001** May;73(5):493-8.
- 164.Nersesyan AK.** Micronucleus frequency in the oral mucosa and lymphocytes of patients with Behcet's disease: comment. *Clin Exp Dermatol.* **2006** May;31(3):459-60.
- 165.Ng JC., Wang J., Shraim A.** A global health problem caused by arsenic from natural sources. *Chemosphere.* **2003** Sep;52(9):1353-9.
- 166.Norppa H., Falck GC.** What do human micronuclei contain? *Mutagenesis* **2003**; 18: 221-233.
- 167.Norppa H., Luomahaara S., Heikanen H., Roth S., Sorsa M., Renzi L., Lindholm C.** Micronucleus assay in lymphocytes as a tool to biomonitor human exposure to aneuploidogens and clastogens. *Environ Health Perspect.* **1993** Oct;101 Suppl 3:139-43.
- 168.Olowokure B., Pooransingh S., Tempowski J., Palmer S., Meredith T.** Global surveillance for chemical incidents of international public health concern. *Bull World Health Organ.* **2005** Dec;83(12):928-34.
- 169.Oremland RS., Stolz JF.** The ecology of arsenic. *Science.* **2003** May 9;300(5621):939-44.
- 170.Ostroumov SA.** Anthropogenic effects on the biota: towards a new system of principles and criteria for analysis of ecological hazards. *Riv Biol.* **2003** Jan-Apr;96(1):159-69.
- 171.Otani H., Kusumi T., Kato K., Matsuda K., Kern RP., Widner R Jr., Ohta N.** Remembering a nuclear accident in Japan: did it trigger flashbulb memories? *Memory.* **2005** Jan;13(1):6-20.
- 172.Pakulska D., Czerczak S.** Hazardous effects of arsine: a short review. *Int J Occup Med Environ Health.* **2006**;19(1):36-44.
- 173.Parry JM.** Reflections on the implications of thresholds of mutagenic activity for the labelling of chemicals by the European Union. *Mutat Res.* **2000** Jan 3;464(1):155-8
- 174.Parry JM., Parry EM.** The use of the in vitro micronucleus assay to detect and assess the aneugenic activity of chemicals. *Mutat Res.* **2006** Aug 4;607(1):5-8.
- 175.Parry JM., Jenkins GJ., Haddad F., Bourner R., Parry EM.** In vitro and in vivo extrapolations of genotoxin exposures: consideration of factors which influence dose-response thresholds. *Mutat Res.* **2000** Jan 3;464(1):53-63.
- 176.Parsons JL., Dianova II., Boswell E., Weinfeld M., Dianov G.** End-damage-

- specific proteins facilitate recruitment or stability of X-ray cross-complementing protein 1 at the sites of DNA single-strand break repair. *FEBS J.* **2005** Nov;272(22):5753-63.
- 177.Peter R. U.** Application of biological indicators in the determination of acute and chronic radiation damage. proceedings of the NATO Research Study Group 23 meeting on the “Assessment, Prophylaxis and Treatment of ionizing radiation injury in nuclear warfare”, The Hague, The Netherlands, May **1992**, 3.3.1-3.3.4.
- 178.Pouget J.P, Laurent C., Delbos M., Benderitter M., Clairand I., Trompier F., Stephanazzi J., Carsin H., Lambert F., Voisin P, Gourmelon P.** PCC-FISH in skin fibroblasts for local dose assessment: biodosimetric analysis of a victim of the Georgian radiological accident. *Radiat Res.* **2004** Oct;162(4):365-76.
- 179.Pyszal A., Wrobel T., Szuba A., Andrzejak R.** Effect of metals, benzene, pesticides and ethylene oxide on the haematopoietic system. *Med Pr.* **2005**;56(3):249-55.
- 180.Rajewsky MF., Engelbergs J., Thomale J., Schweer T.** DNA repair: counteragent in mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res.* **2000** Apr;462(2-3):101-5.
- 181.Ramalho AT., Curado MP., Natarajan AT.** Lifespan of human lymphocytes estimated during a six year cytogenetic follow-up of individuals accidentally exposed in the 1987 radiological accident in Brazil. *Mutat Res.* **1995** Sep;331(1):47-54.
- 182.Rasmussen AK., Rasmussen LJ.** Targeting of O6-MeG DNA methyltransferase (MGMT) to mitochondria protects against alkylation induced cell death. *Mitochondrion.* **2005** Dec;5(6):411-7.
- 183.Rosner B.** Fundamentals of Biostatistics. **2000.** *Pacific Grove CA* (5-th Edition);
- 184.Rossman TG.** Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach. *Mutat Res.* **2003** Dec 10;533(1-2):37-65.
- 185.Roy L., Gregoire E., Durand V., Buard V., Delbos M., Paillole N., Sorokine-Durm I., Gourmelon P., Voisin P.** Study of the tools available in biological dosimetry to estimate the dose in cases of accidental complex overexposure to ionizing radiation: the Lilo accident. *Int J Radiat Biol.* **2006** Jan;82(1):39-48.
- 186.Sallusto F., Geginat J., Lanzavecchia A.** Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol.* **2004**;22:745-63.
- 187.Sankaranarayanan K.** Estimation of genetic risks of exposure to ionizing radiation: status in the year 2000. *Radiats Biol Radioecol.* **2000** Sep-Oct;40(5):621-6.
- 188.Sanotskii IV.** Individual reactivity and probability of health changes in subjects exposed to chemicals. *Med Tr Prom Ekol.* **1993**;(3-4):9-12.

- 189.Savage, J. R. K., et al.** Constructing a 2B curve calibration for retrospective dose reconstruction, *Rad. Prot. Dosim.*88. **2000.** 69-76.
- 190.Schans, G.P. van der,** Biological and clinical indicators of radiation injury, Chapter 3 of Final Report of RSG23 on Ionizing Radiation Injury, **1997,** *Technical report AC/2243* (Panel 8) TR/22.
- 191.Schmitt M.T, Schreinemachers D., Wu K., Ning Z., Zhao B., Le XC., Mumford JL.** Human nails as a biomarker of arsenic exposure from well water in Inner Mongolia: comparing atomic fluorescence spectrometry and neutron activation analysis. *Biomarkers.* **2005** Mar-Jun;10(2-3):95-104.
- 192.Seredenin SB., Val'dman EA.** Genetic and biochemical approaches to individual sensitivity to drug preparation. *Eksp Klin Farmakol.* **2003** Mar- Apr;66(2):57-9.
- 193.Serrano-Garcia L., Montero-Montoya R.** Micronuclei and chromatid buds are the result of related genotoxic events. *Environ Mol Mutagen* **2001;** 38: 38-45.
- 194.Sevan'kaev AV., Golub EV., Khvostunov IK., Potetnia OI., Shkavrova TG., Skvortsov VG., Ivannikov AI., Tikunov DD., Sidorov OS., Amiev GN.** Retrospective dose estimation in remote period after exposure using different biological methods. *Radiats Biol Radioecol.* **2004** Nov- Dec;44(6):637-52.
- 195.Shastry BS.** Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J.* **2006** Jan-Feb;6(1):16-21.
- 196.Shevchenko VA., Snigireva GP.** The significance of cytogenetic investigation for the estimation of Chernobyl accident consequences. *Radiats Biol Radioecol.* **2006** Mar-Apr;46(2):133-9.
- 197.Shleien B., Pharm D.** The health physics and radiological health handbook. ABHP FAPHA. **1992.** *Scina, Inc.* 2421 homestead Drive, Silver Spring Md. 20902.
- 198.Shumaker KL., Begonia G.** Heavy metal uptake, translocation, and bioaccumulation studies of *Triticum aestivum* cultivated in contaminated dredged materials. *Int J Environ Res Public Health.* **2005** Aug;2(2):293-8.
- 199.Sinitsyna OO., Krasovskii GN., Zholdakova ZI.** The criteria of threshold effects of environmental pollutants. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* **2003;**(3):17-23.
- 200.Slonina D., Spekl K., Panteleeva A., Brankovic K., Hoinkis C., Dorr W.** Induction of micronuclei in human fibroblasts and keratinocytes by 25 kV x-rays. *Radiat Environ Biophys.* **2003** Apr;42(1):55-61.
- 201.Smith KR., Corvalán M., Kjellstrom T.** How much global ill health is attributable to environmental factors? *Epidemiology,* **1999,** 10 (5): 573-84.

- 202.Sorour MT., Sayed-Ahmed AM.** Combined effects of cadmium and zinc on both sequencing batch reactor and continuous activated sludge. *Environ Technol.* **2005** Sep;26(9):963-74.
- 203.Sowa M., Arthurs BJ., Estes BJ., Morgan WF.** Effects of ionizing radiation on cellular structures, induced instability and carcinogenesis. *EXS.* **2006**;(96):293-301.
- 204.Sprung CN, Chao M, Leong T, McKay MJ.** Chromosomal radiosensitivity in two cell lineages derived from clinically radiosensitive cancer patients. *Clin Cancer Res.* **2005** Sep 1;11(17):6352-8.
- 205.Sram RJ., Binkova B., Rossner .P, Rubes J., Topinka J., Dejmek J.** Adverse reproductive outcomes from exposure to environmental mutagens. *Mutat Res.* **1999** Jul 16;428(1-2):203-15.
- 206.Stich HF., Stich W., Parida BB.** Elevated frequency of micronucleated cells in the buccal mucosa. *Cancer Lett.* **1982** Nov-Dec;17(2):125-34.
- 207.Stopper H., Hempel K., Reiners C., Vershenya S., Lorenz R., Vukicevic V., Heidland A., Grawe J.** Pilot study for comparison of reticulocyte-micronuclei with lymphocyte-micronuclei in human biomonitoring. *Toxicol Lett.* **2005** Apr 28;156(3):351-60.
- 208.Sunyer J., Castellsague J., Saez M., Tobias A., Anto JM.** Air pollution and mortality in Barcelona. *J Epidemiol Community Health.* **1996** Apr;50 Suppl 1:s76-80.
- 209.Tanaka K., Tchajjunusova N. J., Takatsuji T., Gusev B. I., Sakerbaev A. K., Hoshi M., Kamada, N.** High incidence of micronuclei in lymphocytes from residents of the area near the Semipalatinsk nuclear explosion test site. **2000.** *J. Radiat. Res.* 41: 45-54.
- 210.Tapio S., Grosche B.** Arsenic in the aetiology of cancer. *Mutat Res.* **2006** Mar 27.
- 211.Tarazona JV., Vega MM.** Hazard and risk assessment of chemicals for terrestrial ecosystems. *Toxicology.* **2002** Dec 27;181-182:187-91.
- 212.Tchounwou PB., Centeno JA., Patlolla AK.** Arsenic toxicity, mutagenesis, and carcinogenesis--a health risk assessment and management approach. *Mol Cell Biochem.* **2004** Jan;255(1-2):47-55.
- 213.Terferd G.** Radiosensitivity of children: potential for overexposure in CR and DR and magnitude of doses in ordinary radiographic examinations. *Pediatr Radiol.* **2004** Oct;34 Suppl 3:S167-72;
- 214.Tolbert PE., Shy CM., Allen JW.** Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. *Mutat Res* **1992**;271:69-77.

- 215. Tornqvist M., Ehrenberg L.** Estimation of cancer risk caused by environmental chemicals based on in vivo dose measurement. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* **2001**;20(4):263-71.
- 216. Tuimala J., Szekely G., Gundy S., Hirvonen A., Norppa H.** Genetic polymorphisms of DNA repair and xenobiotic-metabolizing enzymes: role in mutagen sensitivity. *Carcinogenesis.* **2002** Jun; 23(6):1003-8.
- 217. Turleau C., Vekemans M.** New developments in cytogenetics. *Med Sci* **2005** Nov;21(11):940-6.
- 218. U.S. EPA.** Arsenic and clarifications to compliance and new source monitoring rule: a quick reference guide; **2003**.
- 219. Verma RS., Rodriguez J., Shah JV., Dosik H.** Preferential association of nucleolar organizing human chromosomes as revealed by silver staining technique at mitosis. *Mol Gen Genet.* **1983**;190(2):352-4.
- 220. Viktorova TV., Khusnutdinova EK., Viktorov VV., Liapunova NA., Rafikov KhS.** Analysis of chromosome aberrations and nucleolar organizer regions of chromosomes in workers producing pyromellitic dianhydride. *Genetika.* **1994** Jul;30(7):992-8.
- 221. Voisin P., Roy L., Hone PA., Edwards AA., Lloyd DC., Stephan G., Romm H., Groer PG., Brame R.** Criticality accident dosimetry by chromosomal analysis. *Radiat Prot Dosimetry.* **2004**;110(1-4):443-7.
- 222. Wakui K.** Cytogenetic analysis (chromosome analysis). *Nippon Rinsho.* **2005** Dec;63 Suppl 12:162-6.
- 223. Wallace HM.** A model of gene-gene and gene-environment interactions and its implications for targeting environmental interventions by genotype. *Theor Biol Med Model.* **2006** Oct 9;3(1):35.
- 224. Wang S., Shi X.** Molecular mechanisms of metal toxicity and carcinogenesis. *Mol Cell Biochem.* **2001** Jun;222(1-2):3-9.
- 225. Wang Y., Spitz MR., Zhu Y., Dong Q., Shete S., Wu X.** From genotype to phenotype: correlating XRCC1 polymorphisms with mutagen sensitivity. *DNA Repair (Amst).* **2003** Aug 12;2(8):901-8.
- 226. Westmoreland TJ., Marks JR., Olson JA Jr., Thompson EM., Resnick MA., Bennett CB.** Cell cycle progression in G1 and S phases is CCR4 dependent following ionizing radiation or replication stress in *Saccharomyces cerevisiae*. *Eukaryot Cell.* **2004** Apr;3(2):430-46.

- 227. Whitney EM., Ghaleb AM., Chen X., Yang VW.** Transcriptional profiling of the cell cycle checkpoint gene kruppel-like factor 4 reveals a global inhibitory function in acromolecular biosynthesis. *Gene Expr.* **2006**;13(2):85-96.
- 228.WHO.** Geneva, Programmes on Health and Environment, *World Health Organization*, June **1997**.
- 229.WHO.** High-dose irradiation: wholesomeness of food irradiated with doses above 10 kGy. Report of a Joint FAO/IAEA/WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* **1999**;890:i-vi, 1-197.
- 230.WHO.** Preventing disease through healthy environments: Towards an estimate of the environmental burden of disease © *World Health Organization* **2006**.
- 231.Wojcik A., Gregoire E., Hayata I., Roy L., Sommer S., Stephan G., Voisin P.** Cytogenetic damage in lymphocytes for the purpose of dose reconstruction: a review of three recent radiation accidents. *Cytogenet Genome Res.* **2004**;104(1-4):200-5.
- 232.Wood RD., Mitchell M., Sgouros J & Lindahl T.** **2001**. Human DNA repair genes. *Science.*, 29: 1284-1289.
- 233.Woodruff DS.** Declines of biomes and biotas and the future of evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2001** May 8;98(10):5471-6.
- 234.Yanez .J, Fierro V., Mansilla H., Figueroa L., Cornejo L., Barnes RM.** Arsenic speciation in human hair: a new perspective for epidemiological assessment in chronic arsenicism. *J Environ Monit.* **2005** Dec;7(12):1335-41.
- 235.Ye X., Yan W., Xie H., Zhao M., Ying C.** Cytogenetic analysis of nasal mucosa cells and lymphocytes from high-level long-term formaldehyde exposed workers and low-level short-term exposed waiters. *Mutat Res.* **2005** Dec 7;588(1):22-7.
- 236.Zalacain M., Sierrasesumaga L., Patino A.** The cytogenetic assay as a measure of genetic instability induced by genotoxic agents. *An Sist Sanit Navar.* **2005** May-Aug;28(2):227-36.
- 237.Zedginidze A., Mikeladze D., Antelava M., Gvimradze Kh. et al.** Cytogenetic data and oncological markers of persons exposed to low doses of radiation. *J. Annales de Genetique,* **2003**, 46, 3, 283-284.
- 238.Zedginidze A., Mikeladze D., Gvimradze Kh., Antelava M.** Correlation between satellite association and level of p53 in population exposed to low doses of radiation. *Georgian J. of Phisics and Chemistry,* **2003**, 3, 50-54.
- 239.Zito R.** Low doses and thresholds in genotoxicity: from theories to experiments. *J Exp Clin Cancer Res.* **2001** Sep;20(3):315-25.