

О. П. Кравець*, Д. О. Соколова, Н. Л. Ковальчук

Інститут клітинної біології та генетичної інженерії НАН України, Київ, Україна

*Відповідальний автор: kaplibra@gmail.com

ЕФЕКТИ ГЕНОМНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ В ПОПУЛЯЦІЯХ *DROSOPHILA MELANOGASTER* ІЗ РІЗНИХ ЗА ВПЛИВОМ РАДІАЦІЙНОГО ФАКТОРА РЕГІОНІВ УКРАЇНИ

Виявлено різницю частоти гонадального дисгенезу як показника активації мобільних елементів у F1-нащадків природних популяцій *Drosophila melanogaster* із різних, за радіаційним навантаженням, регіонів України. За умов додаткового низькопотужного хронічного опромінення в лабораторних умовах протягом 10 поколінь встановлено значні відмінності змін рівня і динаміки цього показника залежно від нагромадженої дози в популяціях дрозофіли з м. Нетішин (Хмельницька АЕС) і м. Магарач.

Ключові слова: мобільні елементи, гонадальний дисгенез, геномна нестабільність, динамічні ефекти хронічного опромінення.

1. Вступ

Генетичні та радіобіологічні дослідження останніх десятиліть показали, що найважливішим наслідком впливу опромінення низької інтенсивності є виникнення геномної нестабільності та її передачі в поколіннях. Форми прояву й віддалені наслідки геномної нестабільності настільки ж різноманітні (структурні перебудови геному, активація мобільних елементів, порушення розвитку, онкологічні захворювання) наскільки і важко передбачувані [1 - 7].

Науковими розробками встановлена значущість і загроза індукованої геномної нестабільності, але при гігієнічному (антропоцентричному) нормуванні це явище не береться до уваги у зв'язку з його недостатнім дослідженням [8]. Екологічне нормування, яке тільки формує свої принципи, це явище взагалі не розглядає. Не менш складним для прогнозування радіаційних ефектів є і врахування радіоадаптації – явища, яке безсумнівно поширюється і на комплекс процесів, що призводять до геномної нестабільності. Вивчення структури захворюваності населення зон підвищеного радіаційного фону приводить до висновку, що низькоінтенсивне опромінення небезпечно тільки як «новий» екологічний фактор і не має важких для здоров'я людини наслідків як конститутивна складова навколишнього середовища для багатьох поколінь [9]. Межа між «новим» і конститутивним ще не встановлена, але зазначений феномен указує на значущість радіоадаптивних процесів і необхідність розробки підходів до вивчення швидкості формування їх і результатів.

Перш ніж ефекти геномної нестабільності були усвідомлені як радіобіологічний феномен, це явище було виявлено й вивчалось генетиками. Після того, як у кінці 1940-х років мобільні елементи, тобто частина геному, яка здатна відщеплюватися і вбудовуватися знову в геном, були виявлені в геномі кукурудзи, дослідження показали, що практично всі організми, включаючи людину, мають рухоми частину геному [10]. На даний час надійно встановлено, що до 80 % спонтанних мутацій пов'язано з активацією мобільних елементів [11]. Установлено, що різні стресові впливи, у тому числі опромінення, призводять до активації мобільних елементів [10].

Drosophila melanogaster є найбільш дослідженим у генетичному відношенні об'єктом. Цей радіостійкий синтропний вид постійно супроводжує людину. Як і в інших прокариотичних і еукариотичних організмах, геном дрозофіли містить мобільні елементи різноманітних типів, активація яких під впливом факторів середовища, включаючи радіаційний вплив [11, 12], призводить до геномної нестабільності і підвищення ймовірності мутацій. Активація мобільних елементів Р-, hobo- та I-родин обумовлює підвищення частоти гонадального дисгенезу, тобто атрофію однієї або обох гонад *Drosophila melanogaster*.

Дослідження присвячене вивченню рівня і динаміки частоти гонадального дисгенезу як маркера активації мобільних елементів у природних популяціях дрозофіли з різних за впливом радіаційного фактора регіонів України з подальшим вивченням особливостей змін цих показників при тривалому, протягом 10 поколінь, низькоінтенсивному гамма-опроміненні в лабораторних умовах.

© О. П. Кравець, Д. О. Соколова, Н. Л. Ковальчук, 2021

2. Матеріал і метод

Дослідження проведено на природних популяціях дрозофіли, виловлених у населених пунктах України з різним радіаційним навантаженням. Комахи з м. Нетішин виловлені в 2014 р. Популяції комах з населених пунктів Магарач, Пирятин, Лубни одержані в той же час з колекції Київського національного університету ім. Тараса Шевченка.

Дані про радіаційну обстановку в м. Нетішин отримані з офіційного сайту Хмельницької АЕС (<http://www.xaec.org.ua/index-ru.html>). На момент відбору потужність дози становила 0,10 мкГр/год. Нагромаджена в поколіннях доза становила приблизно 0,02 Гр.

Магарач, Пирятин, Лубни – населені пункти, що не входять до зони постійного радіологічного контролю у зв'язку з відсутністю підприємств, пов'язаних з викидами радіонуклідів. За офіційними даними, ці регіони відносяться, як і вся Хмельницька область, до «зеленої» зони, для якої радіаційний фон ≤ 10 мкР/год (<http://chornobyl.in.ua/radiacionniy-fon-ukraine.html>).

При вилові використовували залучення особин фруктовим запахом, з подальшим розміщенням у пробірки з живильним середовищем. Дослідження проводили у два етапи. Перший етап включав оцінку часу дозрівання комах і показників гонадального дисгенезу (ГД) у першого (F1) отриманого в лабораторних умовах покоління. На другому етапі досліджено динаміку частоти цього показника у F1-нащадків кожного з 10 послідовних поколінь, що розвивались у лабораторних умовах без і з додатковим опроміненням з трьома потужностями дози. Для моделювання ефектів нагромадження дози протягом декількох поколінь та трансгенераційної передачі впливу хронічного опромінення, що спостерігається у природі, було застосовано прийом попередніх досліджень, тобто декілька особин обох статей кожного покоління повертали на подальше опромінення в тій же кількості повторів [13].

Умови опромінення. Джерелом пролонгованого опромінення була посудина з розчином солі $^{137}\text{CsCl}$, розташована в центрі штатива з концентричними щілинами для фіксації пробірок з мухами. У повідомленні наведено результати, отримані при опроміненні з потужністю дози $1,2 \cdot 10^{-8}$, $0,3 \cdot 10^{-8}$ і $0,12 \cdot 10^{-8}$ Гр/с. Мухи перебували в скляних посудинах 50 мл, обсяг живильного середовища 10 мл. Хронічне опромінення проводили протягом 10 поколінь при температурі 21 - 23 °С.

Оцінка частоти гонадального дисгенезу.

Атрофію гонад оцінювали на 50 індивідуумах кожної статі, отриманих від опромінених батьків. Гонадальний дисгенез розглядався як 0, якщо обидві гонади були повноцінні морфологічно, як 1 (GD (1)), якщо одна гонада була недорозвинена або взагалі відсутня, і 2 (GD (2)), якщо обидві гонади були зменшені або відсутні. З 4 пробірок відбирали по 50 самців і самок і оцінювали частоту гонадального дисгенезу для кожної популяції.

Відсоток гібридного дисгенезу [12, 13] розраховували за формулою

$$\% \text{GD} = \frac{1}{2} \% \text{GD}(1) + \% \text{GD}(2).$$

Достовірність відмінностей між варіантами досліду оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента при 0,05 рівні значущості.

3. Результати та обговорення

Оцінка рівня гонадального дисгенезу у F1-покоління комах, безпосередньо після переміщення в лабораторні умови, свідчить про значну різницю цього показника в популяціях комах з різних за радіаційним впливом зон України; у самців і самок нетішинської популяції спостерігається 10 - 12-кратне перевищення рівня дисгенезу порівняно з аналогічним показником популяцій із «чистих» регіонів (рис. 1).

Оцінка періоду дозрівання (вік першої кладки) першого після переходу в лабораторні умови покоління комах показав значне уповільнення дозрівання особин нетішинської популяції (рис. 2).

Таким чином, перший етап дослідження свідчить про істотну різницю у таких найважливіших показниках життєдіяльності, як час дозрівання і частота гонадального дисгенезу у популяцій з «чистих» регіонів і тих, що знаходились під впливом постійного радіаційного навантаження низької інтенсивності.

Наступний етап дослідження був присвячений вивченню динаміки гонадального дисгенезу в поколіннях популяцій із регіонів з різним радіаційним навантаженням без і з додатковим хронічним гамма-опроміненням. У зв'язку з технічними обмеженнями проведення експерименту, а також виявленим однаковим рівнем гонадального дисгенезу і термінами дозрівання (див. рис. 1 і 2) у трьох популяціях із «чистих» регіонів у другій серії експериментів були використані тільки нетішинська і магарачська популяції.

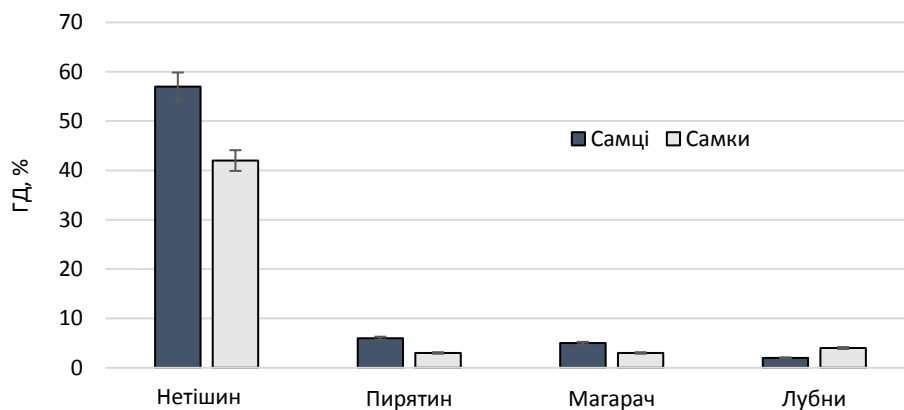


Рис. 1. Вихідна частота гонадального дисгенезу (ГД) F1-покоління популяцій з різних регіонів України.

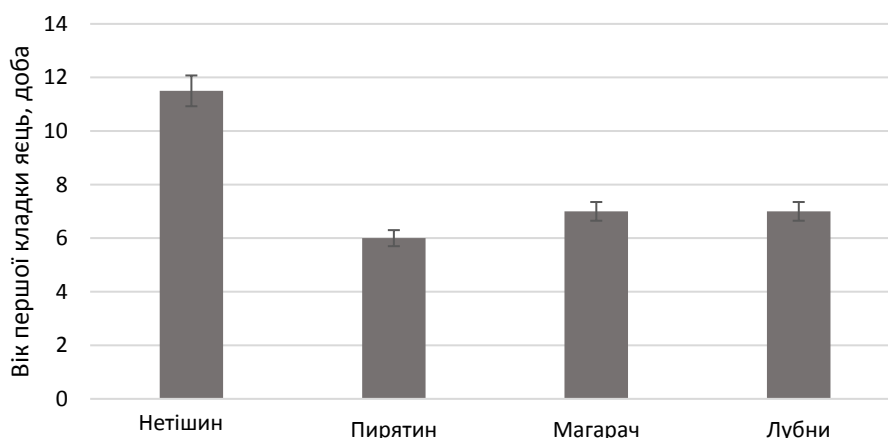


Рис. 2. Вік першої кладки яєць у F1-покоління при переміщенні в лабораторні умови особин – представників різних природних популяцій.

Спостереження за комахами свідчили про збереження певної затримки (див. рис. 2) у розвитку нетішинських особин: вік кладки яєць комах коливався від 9,5 до 10,5 діб, у той час як у комах магарачської популяції він становив 6,5 - 7,5 діб. Ці усереднені показники (10 та 7 діб) були враховані при розрахунку дози, що нагромаджена на покоління (таблиця). Схема організації дослідження дозволяє просте врахування нагромадження дози протягом п-поколінь: без урахування розпаду ^{137}Cs за три-чотири місяці дослідження, доза нагромаджена за одне покоління, множиться на порядковий номер покоління.

Дози на покоління нетішинської та магарачської популяцій за умов різної потужності хронічного опромінення

Потужність дози, Гр/с	Нетішинська популяція, доза/покоління	Магарачська популяція, доза/покоління
$1,2 \cdot 10^{-8}$	$10,4 \cdot 10^{-3}$	$7,3 \cdot 10^{-3}$
$0,3 \cdot 10^{-8}$	$2,6 \cdot 10^{-3}$	$2,2 \cdot 10^{-3}$
$0,12 \cdot 10^{-8}$	$1,04 \cdot 10^{-3}$	$0,73 \cdot 10^{-3}$

Згідно з отриманими даними (рис. 3), без додаткового опромінення в поколіннях проявляється велика відмінність динамічних характеристик частоти гонадального дисгенезу; нетішинська популяція демонструє чітко виражену коливальну, у той час як цей показник у магарачської популяції має порівняно монотонну залежність. Відомо, що коливальна динаміка типова для систем з негативним зворотним зв'язком і є невіддільною, завершальною частиною гомеостатичної кривої [14]. Вона свідчить про свого роду перерегулювання в роботі відновних процесів. Це явище добре вивчено для технічних і живих систем при разовій дії стресового чинника. Слід очікувати, що типовий вигляд гомеостатичної кривої, що має один чітко виражений песимум і серію згасаючих коливань на висхідній гілці залежності, буде значно видозмінений за умов постійного стресового чинника.

Подібна коливальна кінетика спостерігалась на іншій експериментальній моделі – системі гібридного Р-М гонадального дисгенезу (схрещування чистих ліній дрозофіли *Canton-S*, яка не містить Р-елемент, і лінії *radius incompletus (ri)*,

що містить Р-мобільний елемент). Регулярне чергування зниження і підвищення частоти гонадального дисгенезу спостерігалось без додаткового опромінення, тому можна припустити, що коливальна залежність показника є результатом хронічної дії стресового чинника будь-якої природи.

При додатковому хронічному опроміненні гібридних комах у коливальній кінетиці з'являлись зміни: поява певного тренду в бік зниження чи підвищення залежно від дози додаткового опромінення [13].

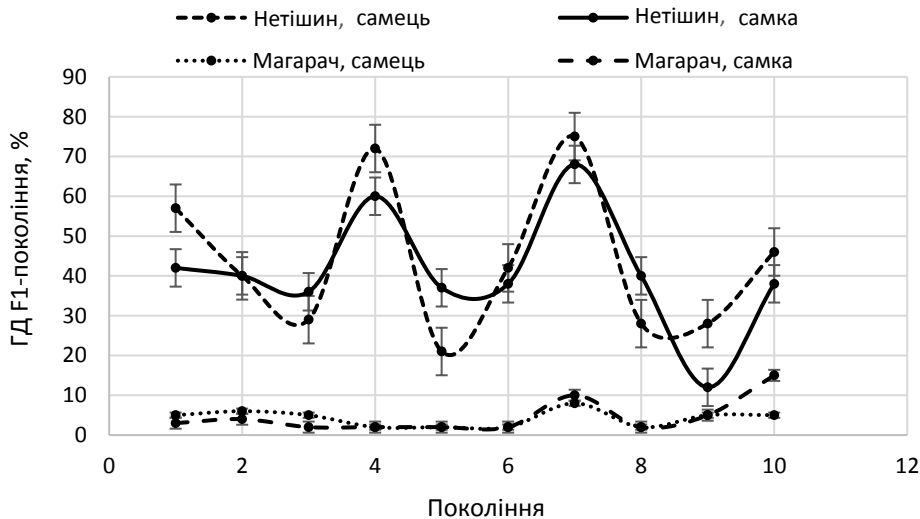


Рис. 3. Динаміка частоти гонадального дисгенезу (ГД) без додаткового хронічного опромінення.

Додаткове хронічне опромінення з потужністю дози $0,12 \cdot 10^{-8}$ і $3 \cdot 10^{-8}$ Гр/с викликає протилежні реакції в нетішинській і магарачській популяціях (рис. 4 та 5). Додаткове опромінення перших шести поколінь нетішинської популяції призводить до зниження частоти гонадального дисгенезу, зі збереженням коливальної кінетики. На 7-му поколінні спостерігається різкий підйом, що змінюється зниженням із затухаючими коливаннями цього показника. Підвищення потужності дози хронічного опромінення посилює негативний ефект у магарачській популяції та, збері-

гаючи загальну динаміку змін знака і рівня частоти гонадального дисгенезу в нетішинській популяції, трохи зменшує зростання значення цього показника в нащадків 7-го опроміненого покоління (див. рис. 5).

Динамічна залежність частоти дисгенезу магарачської популяції втрачає монотонність і вже на перших двох-трьох опромінених поколіннях з найнижчою потужністю дози демонструє різке зростання показника гонадального дисгенезу до 30 % у самок і 45 % у самців (рис. 6).

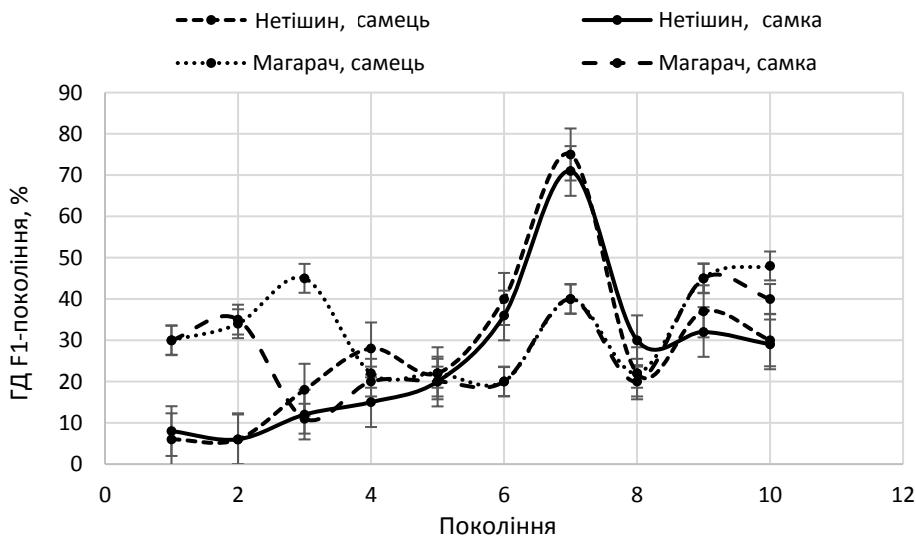


Рис. 4. Динаміка частоти гонадального дисгенезу в умовах додаткового хронічного опромінення, потужність дози $0,12 \cdot 10^{-8}$ Гр/с.

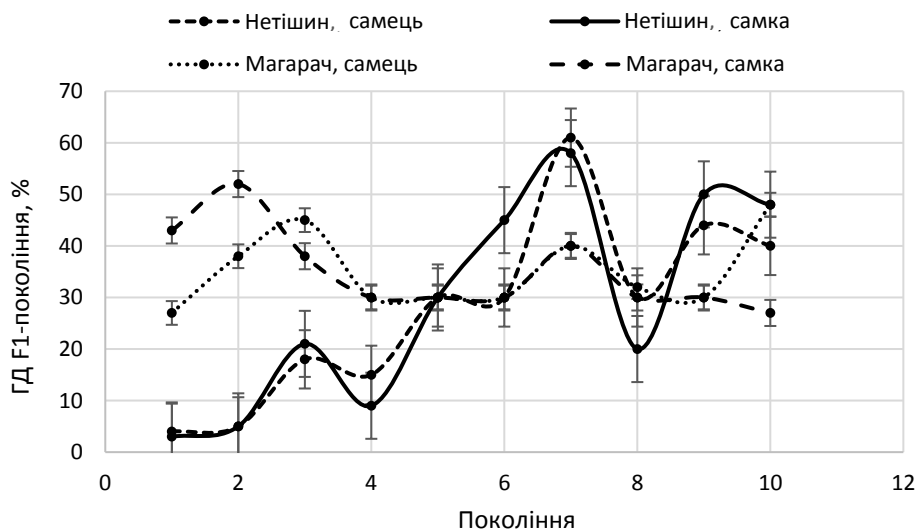


Рис. 5. Динаміка частоти гонадального дисгенезу при додатковому хронічному опроміненні, потужність дози $0,3 \cdot 10^{-8}$ Гр/с.

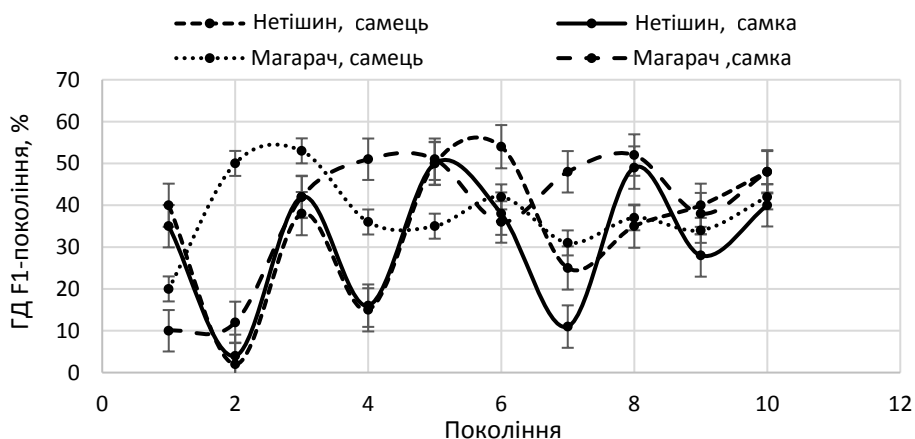


Рис. 6. Динаміка частоти гонадального дисгенезу при додатковому хронічному опроміненні, потужність дози $1,2 \cdot 10^{-8}$ Гр/с.

При підвищенні потужності опромінення до $1,2 \cdot 10^{-8}$ Гр/с зникає початкове зниження гонадального дисгенезу у нетішинській популяції, рівні та динамічні залежності цієї характеристики стають подібними в комах обох популяцій. Відсоток дисгенезу в нетішинській популяції в середньому коливається від 2 до 55 %, у магарачській популяції – від 10 до 53 %.

Загальний динамічний вид залежностей стає подібним контрольним (без додаткового опромінення) залежностям частоти дисгенезу у комах нетішинської популяції.

Відзначимо, що вивчення ефектів малих доз на різних експериментальних моделях при їхньому разовому або пролонгованому впливі показало, що їхня дозова залежність має складний немонотонний характер, що значно відрізняється від залежностей у царині «великих» доз [15 - 17].

Пояснення цього явища має враховувати всі відомі на сьогодні процеси, пов'язані як з розвитком ушкодження, так і з захисними механізмами живого. Так, узагальнене пояснення О. Б. Бурлакової для дозових залежностей разового опромінення в області малих доз ґрунтується на інформації про складну систему розвитку ураження, індукції та розвитку процесів відновлення, при якій кожен з її складових має свою дозову залежність і свій «пори́г» включення. «Накладення» цих кількох дозових залежностей і обумовлює складний немонотонний характер загальної залежності «доза - ефект» [15].

Цю ідею розвиває І. К. Коломійцева [16] для випадку пролонгованих впливів, коли ефекти мають кумулятивний характер і прояв їх у часі відповідає накопиченню дози.

Інтерпретація викладених у даному повідомленні результатів також має включати сучасні

відомості про регуляцію активності мобільних елементів. Відомо, що активація мобільних елементів індукує ряд захисних механізмів ДНК. Найважливішу роль у регуляції активності мобільних елементів геному грають епігенетичні процеси, що регулюють експресію генів. Інактивація мобільних елементів відбувається шляхом перемикавання в режим *de novo* метилування послідовностей їхніх ДНК та активності коротких некодуючих РНК разом з білковими комплексами Аргонавт, що є ключовим компонентом реакції РНК-інтерференції [18]. Потужним захисним механізмом є активація, подібно реакції на радіаційне пошкодження, репаративних процесів [19]. Радіобіологічне дослідження взаємодії цих двох основних з відомих механізмів регуляції активності мобільних елементів тільки починається, але вже зараз дає змогу наблизитися до інтерпретації та попередніх оцінок часу формування адаптивної реакції при певних дозах та її відсутності при інших.

Найбільш складним в інтерпретації одержаних результатів є пояснення того факту, що за офіційними даними всі популяції комах походять з регіонів «зеленої» зони. Одне з припущень в інтерпретації цього протиріччя пов'язане з різницею в часі надходження в навколишнє середовище радіонуклідів та їхнього хімічного складу, що визначають природний радіаційний фон у населених пунктах Полтавщини та м. Магарац та

техногенно змінений у м. Нетішин. Загальноприйняте визначення інтенсивності радіаційного фону по гамма-випромінювачам [20] залишає поза увагою широкий спектр інших радіонуклідів, що зумовлюють високий генотоксичний ефект та пов'язані з викидами АЕС [21].

Опромінення в наднизьких дозах техногенно-модифікованого радіаційного фону протягом десятків поколінь, як це спостерігається в нетішинській популяції, вочевидь, так і стає конститутивним фактором, який би сформував новий стабільний патерн геномної нестабільності в поколіннях, що дозволяє підтримувати щільність популяції на необхідному рівні.

Ефекти додаткового опромінення з більш високою інтенсивністю (наприклад, з потужністю опромінення $0,12 \cdot 10^{-8}$ Гр/с) можуть проходити через різні етапи: зниження рівня геномної нестабільності, підвищення до вихідного рівня з подальшим адаптивним ефектом. Різноманітність реакцій на різну потужність і тривалість опромінення вказує на існування величезної невизначеності у прогнозуванні ефектів хронічного опромінення.

Автори висловлюють подяку д.б.н. І. А. Козерецькій та к.б.н. О. В. Проценко за надання експериментального матеріалу, одержаного в містах Магарац, Лубни та Пирятин, та за обговорення отриманих результатів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. И.И. Пелевина и др. Нестабильность генома после воздействия радиации в малых дозах (в 10-километровой зоне аварии на ЧАЭС и в лабораторных условиях). *Радиационная биология. Радиоэкология* 36 (1996) 546.
2. И.И. Сусков, И.С. Кузьмина. Полигенная реализация мутагенных эффектов в организме людей, подвергшихся воздействию радиации в малых дозах. *Радиационная биология. Радиоэкология* 41(5) (2001) 606.
3. Н.С. Кузьмина, И.И. Сусков. Экспрессирование геномной нестабильности в лимфоцитах детей, проживающих в условиях длительного действия радиационного фактора. *Радиационная биология. Радиоэкология* 42 (2002) 735.
4. K.N. Dancause et al. Chronic radiation exposure in the Rivne - Polissia region of Ukraine: Implications for birth defects. *American Journal of Human Biology* 22 (2010) 667.
5. S.M. de Toledo et al. Genomic instability induced in distant progeny of bystander cells depends on the connexins expressed in the irradiated cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 93 (2017) 1182.
6. L. Fang et al. Assessment of Genomic Instability in Medical Workers Exposed to Chronic Low-Dose X-Rays in Northern China. *Dose Response* 17 (2019) 1559.
7. Z. Siama et al. Chronic low dose exposure of hospital workers to ionizing radiation leads to increased micronuclei frequency and reduced antioxidants in their peripheral blood lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol.* 95 (2019) 697.
8. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 37(2-4) (2007).
9. L. Dobrzyński et al. Cancer Mortality among People Living in Areas with Various Levels of Natural Background Radiation. *Dose Response* 13 (2015) 2391.
10. М.Д. Голубовский. *Век генетики: эволюция идей и концепций* (Санкт-Петербург: Борей Арт, 2000) 262 с.
11. В.Г. Зайнуллин и др. Изменчивость природных популяций и лабораторных линий дрозофилы в условиях хронического облучения в низких дозах низкой интенсивности. *Радиационная биология. Радиоэкология* 36(4) (1996) 561.
12. И.А. Козерецкая и др. Мутационные процессы в природных популяциях дрозофилы и *Hirundo rustica* с радиоактивно загрязненной территории Украины. *Цитология и генетика* 4 (2008) 63.

13. А.П. Кравец, Т.А. Мюссе, Ж.А. Омельченко. Динамика частоты гибридного дисгенеза *Drosophila melanogaster* в контролируемых условиях хронического облучения. Радиационная биология. Радиоэкология 49 (2009) 683.
14. В.Н. Новосельцев. *Теория управления и биосистемы: анализ сохранительных механизмов* (Москва: Наука, 1978) 314 с.
15. Е.Б. Бурлакова и др. Особенности биологического действия малых доз радиации. Радиационная биология. Радиоэкология 39 (1999) 26.
16. И.К. Коломийцева. Немонотонность зависимости доза - эффект в области малых доз ионизирующей радиации. Радиационная биология. Радиоэкология 43 (2003) 179.
17. А.П. Кравец, Г.Д. Гатилова, Д.М. Гродзинский. Динамика выхода цитогенетических аномалий в меристеме проростков при хроническом облучении семян. Радиационная биология. Радиоэкология 48 (2008) 208.
18. J.A. Law, S.E. Jacobsen. Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals. *Nature Reviews Genetics* 11 (2010) 204.
19. E. Yushkova, V. Zainullin. Interaction between gene repair and mobile elements-induced activity systems after low-dose irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 92 (2016) 485.
20. А.А. Моисеев, В.И. Иванов. *Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене* (Москва: Энергоатомиздат, 1990) 243 с.
21. В.А. Баженов и др. *Вредные химические вещества. Радиоактивные вещества* (Ленинград: Химия: Ленинград. отд., 1990) 463 с.

O. P. Kravets*, D. O. Sokolova, N. L. Kovalchuk

Institute of Cell Biology and Genetic Engineering of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

*Corresponding author: kaplibra@gmail.com

**EFFECTS OF GENOMIC INSTABILITY IN POPULATIONS
OF *DROSOPHILAE MELANOGASTER* FROM REGIONS OF UKRAINE
WITH DIFFERENT RADIATION IMPACT FACTORS**

Differences in the gonadal dysgenesis frequency as an indicator of the activation of mobile elements were revealed in F1-descendants of natural populations of *Drosophila melanogaster*, selected from regions of different radiation impact. Under conditions of additional low-rate chronic irradiation in laboratory conditions for 10 generations, significant differences in changes in the level and dynamics of this indicator were established depending on the accumulated dose of *Drosophila* populations from the city of Netishin (Khmelnyskyi NPP) and Magarach city.

Keywords: mobile elements, gonadal dysgenesis, genomic instability, dynamic effects of chronic exposure.

REFERENCES

1. I.I. Pelevina et al. Genome instability after exposure to low doses of radiation (in the 10-kilometer zone of the Chernobyl accident and in laboratory conditions). *Radiation Biology. Radioecology* 36 (1996) 546. (Rus)
2. I.I. Suskov, I.S. Kuzmina. Polygenic realization of mutagenic effects in the body of people exposed to radiation in low doses. *Radiation Biology. Radioecology* 41(5) (2001) 606. (Rus)
3. N.S. Kuzmina, I.I. Suskov. Expression of genomic instability in lymphocytes of children living under conditions of prolonged exposure to radiation factors. *Radiation Biology. Radioecology* 42 (2002) 735. (Rus)
4. K. N. Dancause et al. Chronic radiation exposure in the Rivne-Polissia region of Ukraine: Implications for birth defects. *American Journal of Human Biology* 22 (2010) 667.
5. S.M. de Toledo et al. Genomic instability induced in distant progeny of bystander cells depends on the connexins expressed in the irradiated cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 93 (2017) 1182.
6. L. Fang et al. Assessment of Genomic Instability in Medical Workers Exposed to Chronic Low-Dose X-Rays in Northern China. *Dose Response* 17 (2019) 1559.
7. Z. Siama et al. Chronic low dose exposure of hospital workers to ionizing radiation leads to increased micronuclei frequency and reduced antioxidants in their peripheral blood lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol.* 95 (2019) 697.
8. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 37(2-4) (2007).
9. L. Dobrzyński et al. Cancer Mortality Among People Living in Areas with Various Levels of Natural Background Radiation. *Dose Response* 13 (2015) 2391.
10. M.D. Golubovsky. *Century of Genetics: Evolution of Ideas and Concepts* (St.-Petersburg: Borey Art, 2000) 262 p. (Rus)
11. V.G. Zainullin. Mutability of natural populations and laboratory lines of *Drosophila* under conditions of chronic irradiation in low doses of low intensity. *Radiation Biology. Radioecology* 36(4) (1996) 561. (Rus)
12. I.A. Kozeretskaya et al. Mutation processes in natural populations of *Drosophila* and *Hirindo rustica* from the radioactively contaminated territory of Ukraine. *Cytology and Genetics* 4 (2008) 63. (Rus)

13. A.P. Kravets, T.A. Musseaut, J.A. Omelchenko. Dynamics of the frequency of hybrid dysgenesis of *Drosophila melanogaster* under controlled conditions of chronic exposure. Radiation Biology. Radioecology 49 (2009) 683. (Rus)
14. V.N. Novoseltsev. *Control Theory and Biosystems: Analysis of Protection Properties* (Moskva: Nauka, 1978) 314 p. (Rus)
15. E.B. Burlakova et al. Features of the biological effect of small doses of radiation. Radiation Biology. Radioecology 39 (1999) 26. (Rus)
16. I.K. Kolomyitseva. Non-monotonicity of the dose-effect relationship in the region of low doses of ionizing radiation. Radiation Biology. Radioecology 43 (2003) 179. (Rus)
17. A.P. Kravets, G.D. Gatilova, D.M. Grodzinsky. Dynamics of the release of cytogenetic anomalies in the seedling meristem under chronic seed irradiation. Radiation Biology. Radioecology 48 (2008) 208. (Rus)
18. J.A. Law, S.E. Jacobsen. Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals. *Nature Reviews Genetics* 11 (2010) 204.
19. E. Yushkova, V. Zainullin. Interaction between gene repair and mobile elements-induced activity systems after low-dose irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 92 (2016) 485.
20. A.A. Moiseev, V.I. Ivanov. *Dosimetry and Radiation Hygiene Handbook*. (Moskva: Energoatomizdat, 1990) 243 p. (Rus)
21. V.A. Bazhenov et. al. *Harmful Chemicals. Radioactive Substances* (Leningrad: Chemistry: Leningrad department, 1990) 463 p. (Rus)

Надійшла/Received 23.07.2020