

УДК 615:849

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ГЕНЕТИЧНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ СОМАТИЧНИХ КЛІТИН ЛЮДИНИ ЗА КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ ТА ОКСИДУ АЗОТУ

Е.А. ДЬОМІНА

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
 НАН України

Україна, 03022, Київ, вул. Васильківська, 45

e-mail: edjomina@ukr.net

Мета. Визначити особливості формування генетичної нестабільності лімфоцитів периферичної крові людини за умов комбінованої дії ІР та ОА (*in vitro*). **Методи.** Використано тест-систему культури лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) умовно здорових осіб (46 спостережень), які були проінформовані про мету дослідження. ЛПК культивували за модифікованим напівмікрометодом протягом 52 і 72 год. Зразки крові опромінювали на рентгенівській установці «РУМ-17» в діапазоні доз 0,5–1,5 Гр. В якості транспортної форми оксидів азоту (ОА) використовували нітрозований глутатіон (GSNO), який вводили в культуру клітин у діапазоні концентрацій 0,25–1,5 мкМ/мл крові. **Результати.** Найбільше зниження індукованого цитогенетичного ефекту спостерігалось за сумісної дії ІР в дозі 1,5 Гр та GSNO в концентрації 1,5 мкМ/мл, тобто при найбільших дозах чинників. Загальна частота індукованих аберацій хромосом за сумісної дії GSNO (1,0 мкМ/мл) та ІР зростала лінійно з дозою опромінення (0,5–1,5 Гр). Встановлено, що індукована затримка мітозів суттєво не впливала на вихід структурних пошкоджень хромосом. Беручи до уваги радіоекологічну ситуацію, що склалася внаслідок Чорнобильської катастрофи, одержані результати роботи доцільно враховувати при проведенні екологічного моніторингу довкілля. **Висновок.** За умов комбінованого впливу іонізуючих випромінювань та оксидів азоту на культуру лімфоцитів людини останній чинник відіграє вирішальну роль у розвитку генетичної нестабільності та загибелі клітин.

Ключові слова: оксид азоту, іонізуюча радіація, комбіновані ефекти, аберації хромосом, генетична нестабільність.

Вступ. У наш час існує нагальна потреба в удосконаленні методології оцінки та контролю стану навколишнього середовища для уникнення загрози для здоров'я людини. Комбінації різних агентів хімічної та фізичної, в тому числі радіаційної, природи є небезпечними з точки зору індукції мутагенних та канцерогенних ефектів. Оцінка біологічних ефектів сумісного впливу зазначених факторів викликає низку принципів питань. Невирішеність питання щодо характеру залежності «доза – ефект» у сфері значень малих доз факторів радіаційної і хімічної природи істотно ускладнює прогнозування ефектів за умов їх сумісної дії.

Найбільш вивченим та потужним мутагенним фактором фізичної природи є іонізуюча радіація (ІР), яка впливає на три взаємопов'язані системи, що забезпечують окисно-відновний гомеостаз, контроль стадій клітинного циклу та механізми репарації ДНК [1, 2]. До потужних мутагенних факторів хімічної природи відносять оксиди азоту (ОА), які є одними з головних забруднювачів

атмосферного повітря. Дискутується питання щодо можливої участі ОА у формуванні нестабільності геному, оскільки встановлено їх здатність до пригнічення ферментів системи репарації ДНК [3]. ОА відіграють суттєву роль у формуванні чутливості клітин ссавців до дії іонізуючої радіації в умовах *in vivo* та *in vitro*, але на генетичному рівні досі не визначено характер залежності сумісного впливу ОА від дози ІР [4]. Нітрозотіоли є основною формою транспорту ОА, що вивільняються з них за фізіологічних умов та здатні створювати передумови для виникнення й акумуляції абераційних клітин [5, 6]. Залишається також нез'ясованим питання стосовно збереження індукованої хромосомної нестабільності та її здатності передаватися наступним поколінням клітин. Враховуючи мультипотентний характер впливу ОА на організм людини та беручи до уваги радіо-екологічну ситуацію, що склалася після Чорнобильської катастрофи [7], актуальним є визначення особливостей комбінованої дії ОА та ІР на розвиток хромосомної нестабільності клітин.

Згідно із сучасними уявленнями підвищений рівень аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові (ЛПК) людини є коректним біологічним маркером підвищеного ризику розвитку стохастичних ефектів, у тому числі онкологічної патології [8, 9]. Унікальні властивості ЛПК (Т-лімфоцитів), а саме: висока радіочутливість, подібність цитогенетичних ефектів, індукованих в умовах *in vivo/in vitro*, висока мобільність та циркуляція в організмі тощо, дозволяють використовувати їх як інформативну клітинну модель та тест-систему для оцінки дії генотоксичних чинників на геном людини. Також відомо, що Т-лімфоцити людини здійснюють імунний нагляд за антигенною сталістю внутрішнього середовища організму, а здатність до бласттрансформації під впливом мітогенів відображає їх функціональну активність [10]. Тому найбільш плідним під-

ходом до вивчення комбінованих ефектів ОА та радіації на геном людини є цитогенетичний аналіз лімфоцитів периферичної крові як найбільш чутливих клітин до дії мутагенних та канцерогенних факторів, а також оцінка їхньої проліферативної активності.

Мета дослідження – визначити особливості формування генетичної нестабільності лімфоцитів периферичної крові людини за умов комбінованої дії ІР та ОА (*in vitro*).

Матеріали і методи

Використано тест-систему культури ЛПК умовно здорових осіб (46 спостережень), які були проінформовані про мету дослідження. ЛПК культивували за модифікованим напівмікрометодом [11] протягом 52 і 72 год, що дозволило проводити цитогенетичний аналіз у першій та другій клітинних генераціях.

Відбір метафазних пластинок здійснювали за загальноприйнятими критеріями [12].

Як показник проліферативної активності ЛПК використовували значення мітотичного індексу, для чого визначали частину ядер, які перебували на стадії мітозу.

Зразки крові опромінювали на рентгенівській установці «РУМ-17» за умов: потужність дози – 0,41 Гр/хв, сила струму – 10 мА, напруга – 200 кВ; діапазон доз 0,5–1,5 Гр.

Як транспортну форму ОА використовували нітрозований глутатіон (GSNO) [13], який вводили в культуру клітин у діапазоні концентрацій 0,25–1,5 мкМ/мл крові.

Результати аналізували за допомогою методів стандартної описової статистики з використанням лінійно-квадратичної моделі.

Результати та обговорення

Перший етап досліджень. Визначення мітотичної активності лімфоцитів людини за умов комбінованого впливу ІР та GSNO *in vitro*. Встановлено, що GSNO в діапазоні концентрацій 0,25–1,0 мкМ/мл крові пригнічує мітотичну актив-

ність лімфоцитів у порівнянні з контролем від 27 до 50%, відповідно (рис. 1). Подальше підвищення концентрації GSNO у два рази (від 0,5 мкМ/мл до 1,0 мкМ/мл крові) вже не впливає на значення мітотичного індексу. При комбінованій дії GSNO в концентрації 0,5 мкМ/мл крові та рентгенівського опромінення в дозі 0,5 Гр (верхня межа інтервалу малих доз) мітотичний індекс лімфоцитів порівняно з інтактним контролем знижується більше ніж на 60%, порівняно з впливом GSNO – на 27%, а порівняно з опроміненням – на 40%.

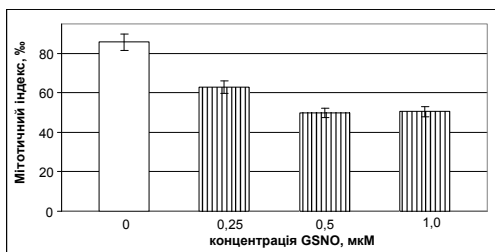


Рис. 1. Вплив GSNO на мітотичну активність лімфоцитів людини (*in vitro*): □ – контроль; ▨ – GSNO

Зауважимо, що радіочутливість клітин та організму в цілому визначається його репаративним потенціалом, що тісно пов'язаний з імунною системою [10]. Тому практичне значення має дослідження мітотичної активності насамперед імуннокомпетентних клітин – Т-лімфоцитів людини, які визнані об'єктивними індикаторами дії мутагенних чинників [14]. Оскільки зниження здатності лімфоцитів до стимуляції різними мітогенами (в нашому дослідженні – фітогемаглютинін) свідчить про наявність та/чи індукцію генетичних пошкоджень у клітинах, депресію Т-лімфоцитів, зміни їх функціонального стану [10], то одержані дані щодо впливу комбінованої дії опромінення та GSNO на мітотичну активність клітин у культурі стали підґрунтям для подальших етапів дослідження, принаймі вибору концентрації GSNO.

Другий етап досліджень. Визначення особливостей утворення аберацій хромосом у лімфоцитах людини за сумісної

дії IP та GSNO (в першій клітинній генерації). Аналіз цитогенетичних даних, які отримано при дії GSNO в умовах *in vitro* на ЛПК людини при короткотривалому їх культивуванні (в першій клітинній генерації, тобто на 52 год інкубації), свідчить, що з підвищенням концентрації GSNO (від 0,5 до 1,0 мкМ/мл крові) зростають кількість лімфоцитів з абераціями хромосом та загальна частота індукованих аберацій хромосом (від $6,0 \pm 0,2$ та $7,0 \pm 0,2$ до $12,0 \pm 1,0$ та $18,3 \pm 1,4$, відповідно) (рис. 2–4).

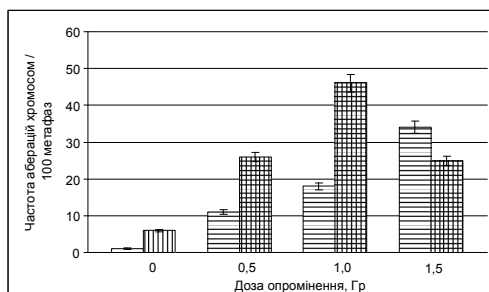


Рис. 2. Загальна частота аберацій хромосом в ЛПК за умов комбінованої дії IP та GSNO: фіксація культури клітин на 52 год; □ – контроль; ▨ – GSNO (1,0 мкМ/мл); ▨ – опромінення; ▩ – опромінення + GSNO

За дії GSNO спектр індукованих пошкоджень представлено в цілому абераціями хроматидного типу (делеції і обміни), які, як відомо, вважаються цитогенетичними маркерами дії хімічних мутагенів. З підвищенням концентрації GSNO (від 0,5 мкМ/мл до 1,0 мкМ/мл крові) рівень хроматидних аберацій зростає у 3 рази (рис. 3).

На відміну від ефектів GSNO, при опроміненні культури ЛПК донорів у спектрі індукованих пошкоджень превалюють аберації хромосомного типу, що визнані цитогенетичними променевими маркерами, рівень яких зростає з підвищенням дози опромінення (0,5–1,5 Гр), що не протирічить класичній теорії утворення радіаційно-індукованих хромосомних перебудов (рис. 4). Відповідно до цієї теорії первинною подією при формуванні аберацій під

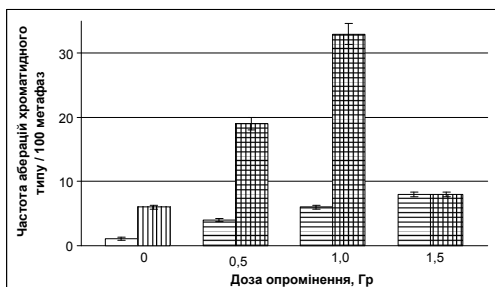


Рис. 3. Частота аберацій хроматидного типу в ЛПК за умов комбінованої дії ІВ та GSNO. (Позначення див. на рис. 2.)

впливом опромінення є розриви у хромосомі і хроматиді з утворенням вільних кінців. Характер взаємодії первинних розривів хромосом і хроматид визначає форму дозової залежності для цих типів аберацій (цит. з [15]). За умов сумісної дії малих доз радіації (0,5 Гр) та GSNO (в концентрації 0,5 мкМ/мл та 1,0 мкМ/мл) цитогенетичний ефект не перевищував суми ефектів досліджуваних факторів, але і був більшим за ефект дії окремого фактора (рис. 2). За дії GSNO в концентрації 1,0 мкМ/мл та при опроміненні у дозі 1,0 Гр спостерігалось явище синергізму, тобто підвищення адитивного ефекту для цитогенетичних показників: частоти аберацій хромосом та пошкоджень хроматидного типу (рис. 2, 3). Одержані дані опосередковано свідчать про пригнічення процесів репарації ДНК внаслідок комбінованого впливу радіаційного та хімічного факторів і підтверджуються даними літератури [3, 16, 17].

Збільшення дози ІР до 1,5 Гр і дії GSNO в тій же концентрації призводить до зниження комбінованого цитогенетичного ефекту за рахунок частоти аберацій лімфоцитів, загальної частоти аберацій хромосом, а саме пошкоджень хромосомного типу (рис. 4). Цей факт може бути результатом елімінації найбільш ушкоджених клітин внаслідок їх репродуктивної загибелі [18].

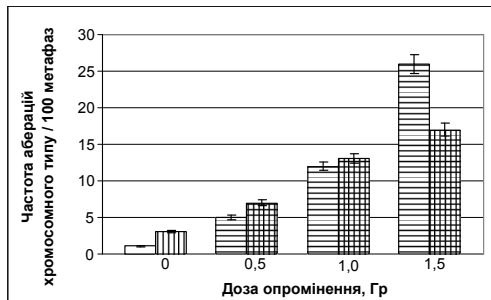


Рис. 4. Частота аберацій хромосомного типу в ЛПК за умов комбінованої дії ІВ та GSNO. (Позначення див. на рис. 2.)

Такий тип загибелі клітин пов'язаний з утворенням аберацій хромосом нестабільного типу, що призводять до втрати генетичного матеріалу та/чи формування «мостів» (дицентричних хромосом) в анафазі, тобто загибелі клітин при спробі до поділу [19]. З іншого боку, дія ІВ та GSNO може призводити не тільки до загибелі клітин, але й до індукованої затримки їх поділу.

Таким чином, особливості дестабілізації хромосомного апарату ЛПК людини за умов комбінованої дії опромінення і GSNO обумовлені як пригніченням процесів репарації, так і елімінацією найбільш навантажених хромосомними перебудовами клітин залежно від величини доз досліджених чинників (аналіз першої клітинної генерації).

З метою перевірки цих висновків виконано аналогічні експерименти в умовах довготривалого культивування, що дало змогу аналізувати клітини другої генерації.

Третій етап досліджень. Визначення особливостей утворення аберацій хромосом у лімфоцитах людини за сумісної дії ІР та GSNO (в другій-третьій клітинній генерації). Одержано цитогенетичні дані щодо якісних та кількісних особливостей хромосомної нестабільності ЛПК при довготривалому (72 год) культивуванні. В рамках виконаного дослідження найбільше зниження індукованого цитогенетичного ефекту спостерігалось за сумісної дії ІР в дозі 1,5 Гр та GSNO в концентрації 1,5 мкМ/мл, тобто при найбільших дозах

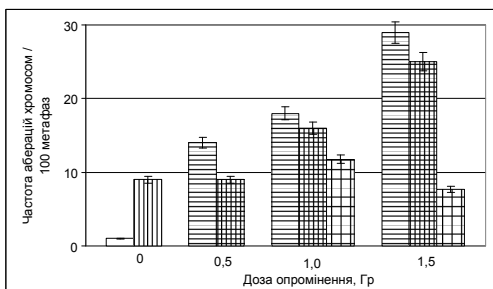


Рис. 5. Загальна частота аберацій хромосом у культурі ЛПК людини за умов комбінованої дії опромінення та GSNO, фіксація культури клітин на 72 год: □ – контроль; ▨ – GSNO; ▩ – IB; ▪ – IB + GSNO (1,0 мкМ/мл); ▫ – IB + GSNO (1,5 мкМ/мл)

чинників. Загальна частота індукованих аберацій хромосом за сумісної дії GSNO (1,0 мкМ/мл) та IP зростала лінійно з дозою опромінення (0,5 – 1,5 Гр) (рис. 5), але була нижче ефектів, що отримані в першій клітинній генерації (рис. 2). Виявлено такі зміни спектра аберацій хромосом протягом всього досліджуваного діапазону доз IB та сумісної дії GSNO у концентрації 1,0 мкМ/мл крові (рис. 6, 7).

Якщо при опроміненні спостерігали лінійну дозову залежність частоти аберацій хромосомного типу, які вважаються маркерами впливу IP, то за умов додаткової дії GSNO їхній вихід знижувався і не залежав від дози опромінення (рис. 6).

Частота аберацій хроматидного типу за умов комбінованої дії IP та GSNO (1,0 мкМ/мл) зростала з підвищенням дози опромінення, але була значно нижчою, ніж при ко-

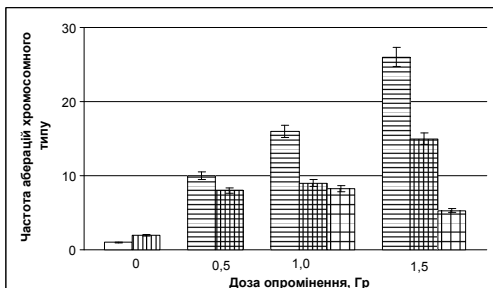


Рис. 6. Частота аберацій хромосомного типу в культурі ЛПК людини за умов комбінованої дії опромінення та GSNO. (Позначення див. на рис. 5.)

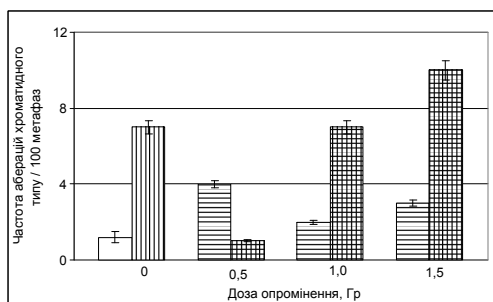


Рис. 7. Частота аберацій хроматидного типу в культурі ЛПК людини за умов комбінованої дії IB та GSNO. (Позначення див. на рис. 5.)

роткотривалому культивуванні клітин (рис. 3, 7).

За умов комбінованої дії опромінення та GSNO зниження частоти аберацій хромосом при аналізі клітин другої генерації у порівнянні з показниками першої клітинної генерації свідчить про те, що оксиди азоту викликають загибель клітин різних варіантів, у тому числі репродуктивну, які можна віднести до апоптозу [20]. Радіаційно-індукована затримка мітозів суттєво не впливала на вихід структурних пошкоджень хромосом. «Залишковий» рівень аберацій хроматидного типу та їх залежність від дози опромінення свідчать про формування генетичної нестабільності лімфоцитів за умов комбінованого впливу опромінення та GSNO. Такий висновок збігається із сучасними поглядами на індукцію і збереження в клітинній популяції аберацій хроматидного типу та їхню вирішальну роль у формуванні генетичної нестабільності клітин [21, 22].

Висновки

За умов комбінованого впливу IP та GSNO на культуру лімфоцитів периферичної крові людини останній чинник відіграє вирішальну роль у формуванні генетичної нестабільності та розвитку загибелі клітин.

Практичне значення

Беручи до уваги радіоекологічну ситуацію, що склалася внаслідок Чорнобиль-

ської катастрофи, одержані результати роботи доцільно враховувати при проведенні екологічного моніторингу довкілля.

Перелік літератури

1. *Suzuki K., Yamashita S.* Low-dose radiation exposure and carcinogenesis // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 42, № 7. – P. 563–568.
2. *Ахматуллина Н.Б.* Отдаленные последствия действия радиации и индуцированная нестабильность генома // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2005. – Т.45, № 6. – С. 680–687.
3. *Marnett L.J.* Oxyradicals and DNA damage // *Carcinogenesis.* – 2000. – Vol. 21, № 3. – P. 361–370.
4. *Коноплянников А.Г., Проскуряков С.Я., Конопляникова О.А. и др.* Влияние некоторых ингибиторов NOS из дигидроазиридин-тиазолинового ряда на пострadiационное восстановление КОЕ-С-8 у мышей // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2007. – Т. 47, № 1. – С. 5–9.
5. *Nitric Oxide (NO) and Cancer Prognosis, Prevention and Therapy.* – Benjamin Bonavida Editor, Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London, 2010. – 513 p.
6. *Gow A.J., Chen Q., Hess D.T. et al.* Basal and stimulated protein S-nitrosylation in multiple cell types and tissues // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 9637–9640.
7. Двадцять п'ять лет Чернобыльской катастрофы. Безопасность будущего. – Национальный доклад Украины. – К.: Кім, 2011. – 368 с.
8. *Hagmar L., Brogger A., Hansteen J., Heim S.* Cancer risk in human predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes // *Radiat. Res.* – 1998. – Vol. 54. – P. 2919 – 2922.
9. *Radford I.R.* Chromosomal rearrangement as the basis for human tumourigenesis // *Int. S. Radiat. Res.* – 2004. – Vol. 80, № 8. – P. 543 – 557.
10. *Гриневич Ю.А., Деміна Э.А.* Иммуногенетические эффекты плотной и редкоизионизирующих излучений / Под. ред. А.А. Ярилина. – К.: Здоров'я, 2006. – 200 с.
11. *Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies.* – Vienna: IAEA, 2011. – 232 p.
12. *International System of Cytogenetic Nomenclature for acquired chromosome aberrations / Mitelman F. (ed.).* – Basel: S. Karger, 1995. – 114 p.
13. *Cook J.A., Kim S.Y., Teague D. et al.* Convenient Colorimetric and Fluorometric Assays for S-Nitrosothiols // *Analytical. Biochemistry.* – 1996. – Vol. 238, № 2. – P. 150–158.
14. *Пяткин Е.К., Нугис В.Ю., Покровская В.Н.* Пролиферативная активность и частота aberrаций хромосом в первом митозе в 50-60-70-часовых

- культурах облученных и необлученных клеток // *Радиационная биология. Радиационная экология.* – 1984. – Т. 24. – Вып. 3. – С. 310–314.
15. *Севаньяев А.В.* Радиочувствительность хромосом лимфоцитов человека в митотическом цикле. – М.: Энергоатомиздат, 1987. – 160 с.
 16. *Маленченко А.Ф., Сушко С.Н., Кузьмина Т.С.* Зависимости доза-эффект и время-эффект в процессе опухолеобразования при сочетанном действии ионизирующего излучения и химического канцерогена // *Радиационная биология. Радиационная экология.* – 2001. – Т.41, №4. – С. 389–394.
 17. *Замулаева И.А., Орлова Н.В., Смирнова С.Г. и др.* Корреляция между внутриклеточным содержанием оксида азота и частотой мутантных лимфоцитов после радиационного воздействия в малых дозах // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2007. – Т.47, № 1. – С. 86–92.
 18. *Гриневич Ю.А., Деміна Э.А.* Иммуногенетические эффекты плотной и редкоизионизирующих излучений. – К.: Здоров'я, 2006. – 200 с.
 19. *Деміна Э.А. и соавт.* Радиационная цитогенетика. – К.: Здоров'я, 2009. – 368 с.
 20. *Дмитренко Н.П., Холиан А.* Роль взаимодействия путей метаболизма формальдегида и оксида азота в механизме их токсического действия. 2. Токсическое действие оксида азота // *Укр. біохім. журнал.* – 2005. – Т. 77, №5. – С. 5–23.
 21. *Wright E.* Manifestations and mechanisms of non-targeted effects of ionizing radiation // *Radiat. Environ. Biophys.* – 2010 – Vol. 49, № 2. – P. 125–131.
 22. *Pilinskaya M.A.* Radiation-induced modification of the chromosome sensitivity of human somatic cells to the testing mutagenic activity of bleomycin in vitro // *Cytology and Genetics.* – 2010. – Vol. 44, № 2. – P. 118–123.

Представлено М.А. Пілінською
Надійшла 17. 12. 2012

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ И ОКСИДА АЗОТА

Э.А. Деміна

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины Украина, 03022, Киев, ул. Васильевская, 45
e-mail: edjomina@ukr.net

Цель. Изучить особенности формирования

ния генетической нестабильности лимфоцитов периферической крови человека в условиях комбинированного воздействия ионизирующей радиации и оксида азота. **Методы.** Использована тест-система культуры лимфоцитов периферической крови (ЛПК) условно здоровых лиц (46 наблюдений), которые были информированы о цели исследования. ЛПК культивировали модифицированным полумикрометодом в течение 52 и 72 час. Образцы крови облучали на рентгеновской установке «РУМ-17» в диапазоне доз 0,5–1,5 Гр. В качестве транспортной формы оксида азота использовали нитрозированный глутатион, который вводили в культуру клеток в диапазоне концентраций 0,25–1,5 мкМ/мл крови. **Результаты.** Наибольшее снижение индуцированного цитогенетического эффекта наблюдалось при сочетанном действии ионизирующей радиации в дозе 1,5 Гр и оксида азота в концентрации 1,5 мкМ/мл крови, то есть при наибольших дозах факторов. Общая частота индуцированных аберраций хромосом при сочетанном действии оксида азота (1,0 мкМ/мл крови) и ионизирующей радиации возрастала линейно с дозой облучения (0,5–1,5 Гр). Индуцированная задержка митозов существенно не влияла на выход структурных повреждений хромосом. Принимая во внимание радиоэкологическую ситуацию, сложившуюся вследствие Чернобыльской катастрофы, полученные результаты целесообразно учитывать при проведении экологического мониторинга окружающей среды. **Вывод.** В условиях комбинированного воздействия ионизирующей радиации и оксида азота на культуру лимфоцитов человека последнюю фактор играет решающую роль в развитии генетической нестабильности и гибели клеток.

Ключевые слова: оксид азота, ионизирующая радиация, комбинированные эффекты, аберрации хромосом, генетическая нестабильность.

SOME ASPECTS OF GENETIC INSTABILITY IN HUMAN SOMATIC CELLS UNDER THE COMBINED ACTION OF IONIZING RADIATION AND NITRIC OXIDE

E.A. Dyomina

R.E. Kavetsky Institute of experimental pathology, oncology and radiobiology of NAS of Ukraine
Ukraine, 03022, Kyiv, Vasylykivska str., 45
e-mail: edjomina@ukr.net

Aim. Aim is to study the particular aspects of genetic instability in human peripheral blood lymphocytes in the combined effects of ionizing radiation and nitric oxide. **Methods.** We used the test-system culture of peripheral blood lymphocytes (PBL) of conditionally healthy individuals (46 cases), who were informed about the purpose of the study. PBL were cultivated by modified polymicro method for 52 and 72 h. Blood samples were exposed to X-ray device «RYM-17» in the dose range of 0.5–1.5 Gy. As a transport form of nitrogen oxide we used nitrosated glutathione, which was injected into the cell culture in the range of 0.25–1.5 mM / ml of blood. **Results.** The greatest decrease in the induced cytogenetic effects was observed under the combined action of ionizing radiation at a dose of 1.5 Gy and nitric oxide in the concentration of 1.5 mM / ml of blood, that is, at the highest doses of these factors. The overall incidence of chromosomal aberrations under the combined action of nitric oxide (1.0 mM/mL of blood) and ionizing radiation increased linearly with radiation dose (0.5–1.5 Gy). It has been established that the induced mitotic delay does not significantly affect the output of structural chromosome damage. Taking into account the radioecological situation due to the Chernobyl disaster, the obtained results should be taken into consideration when conducting the environmental monitoring. **Conclusions.** Under the combined effects of ionizing radiation and nitric oxide on the culture of human lymphocytes, the latter factor plays a crucial role in the development of genetic instability and cell death.

Key words: nitric oxide, ionizing radiation, combine effects, chromosome aberrations, genetic instability.