

ТРАНСГЕНЕРАЦИОННАЯ ПЕРЕДАЧА РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА

© 2006 г. И. Е. Воробцова*

*Федеральное государственное учреждение Центральный научно-исследовательский
рентгенорадиологический институт Росздравоцразвития, Санкт-Петербург*

Стабильность генома – одно из важнейших эволюционно значимых свойств клеток. Различные мутации (генные, хромосомные и геномные), а также искусственные манипуляции с геномом (инбридинг, гибридизация ДНК, включение BrDU в ДНК клеток и др.) вызывают его дестабилизацию. Воздействие ионизирующей радиации индуцирует нестабильность генома в отдаленных митотических потомках клеток, облученных *in vitro* и *in vivo*. Она проявляется как по морфологическим критериям (увеличение частоты возникновения мутаций *de novo*), так и по функциональным показателям (повышенная радиочувствительность хромосом, изменение генной экспрессии, исчезновение адаптивного ответа). Генетическая нестабильность возникает и в мейотическом потомстве облученных клеток, т.е. передается трансгенерационно, и имеет аналогичные проявления. Следствием радиационно индуцированной нестабильности генома клеток, как у облученных организмов, так и у их потомков, являются: на тканевом уровне – морфологическая и функциональная неполноценность тканевых элементов, а на организменном уровне – риск развития опухолевой и, по всей вероятности, неопухолевой соматической патологии. Автор обращает внимание на радиобиологическую литературу 1970–1980-х годов, где были детально описаны эти отдаленные и трансгенерационные последствия действия ионизирующей радиации на животных. Для оценки значимости радиационно-индуцированной нестабильности генома клеток в возникновении различных заболеваний у человека, и в частности у детей облученных родителей, необходимы параллельные обследования одних и тех же когорт как по различным клиническим параметрам, так и по различным показателям нестабильности генома.

Ионизирующее излучение, нестабильность генома, трансгенерационная передача.

Известно, что стабильность генома находится под генетическим контролем. Об этом свидетельствует огромный арсенал данных по сравнительной мутабельности разных линий животных, сортов растений, штаммов микроорганизмов. Мутации в генах, ответственных за репарацию ДНК, могут приводить как к усилению спонтанного мутагенеза, так и к увеличению чувствительности клеток к мутагенным воздействиям. Это показано для ряда наследственных синдромов нестабильности генома у человека, таких как пигментная ксеродерма, атаксия телеангиэктазия, анемия Фанкони и др. [1–4]. Данные, полученные на экспериментальных животных и человеке, свидетельствуют о том, что не только конкретные генные мутации, но и разнообразные хромосомные и геномные перестройки уменьшают генетическую стабильность клеток. Так, у дрожофилы некоторые транслокации и инверсии усиливают спонтанный мутагенез [5]. В работе А.П. Акифьева с соавт. показана повышенная радиочувствитель-

ность хромосом при синдроме Дауна [3]. Аналогичный эффект дестабилизации наблюдается и при искусственных манипуляциях с геномом, таких как инбридинг [6], кроссбридинг [7], трансфекция ДНК [8], включение аналогов оснований (BrDU) в ДНК [9]. Иными словами, различные нарушения эволюционно сложившейся “экологии генома” могут провоцировать его нестабильность. В связи с этим вполне понятно, что мутагенные воздействия, в частности на клетку, ионизирующей радиацией, могут индуцировать нестабильность генома.

Первые данные об индуцированной радиационным воздействием нестабильности генома были получены на клетках млекопитающих в культуре [10, 11], дрожжах [12] и одноклеточных организмах [13]. Авторы наблюдали повышение частоты наследственно измененных форм и нежизнеспособных клеток в отдаленных потомках первоначально облученных клеток. Механизм этого явления был неясен. Понятие “радиационно-индуцированная нестабильность генома” для описания этих отставленных во времени и достаточно необычных эффектов в облученных *in vitro* клетках появилось позже в результате многочис-

*Адресат для корреспонденции: 197758 Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 70/4; ФГУ ЦНИРРИ Росздравоцразвития; тел.: (812)596-87-79; факс: (812)596-67-05; e-mail: radgen@IV9171.spb.edu.

ленных исследований, проведенных в разных лабораториях [14–17]. Первоначально радиационно-индуцированную нестабильность генома у выживших потомков облученных клеток описывали в терминах цитогенетических и мутационных, отмечая увеличение частоты хромосомных aberrаций, микроядер, генных мутаций. Позднее были описаны функциональные проявления радиационно-индуцированной нестабильности генома в виде повышенного уровня амплификации генов и апоптоза, изменения генной экспрессии, исчезновения адаптивного ответа клеток, ускоренной опухолевой трансформации в ряду поколений облученных клеток. Клеточная “память” об имевшем место радиационном воздействии проявлялась не только в интенсификации спонтанного мутагенеза, но и в возникновении наследуемой гиперчувствительности к мутагенным факторам. Подробные обзоры имеющихся в литературе данных проявления радиационно-индуцированной нестабильности генома на молекулярном, цитогенетическом, цитологическом уровнях были опубликованы ранее [14, 18, 19].

Радиационно-индуцированная нестабильность генома наблюдается и в условиях *in vivo*. Ее можно регистрировать как на клеточном, так и на тканевом и организменном уровнях. Одним из первых сообщений на эту тему было сообщение [20] о 2–3-кратном увеличении хромосомных аномалий в кожных фибробластах эмбрионов мышей, происходящих из облученных зигот. В работе [21] была показана хромосомная нестабильность потомков стволовых клеток у мышей, которым трансплантировали костный мозг, облученный в дозе 0.5 Гр α -частиц. Длительное сохранение повышенного уровня микроядер в эритроцитах костного мозга мышей, подвергшихся хроническому низко интенсивному воздействию γ -излучения отмечено в работе [22]. Показана хромосомная нестабильность в долгосрочных культурах лимфоцитов, полученных от облученных доноров [23]. Как и на клетках *in vitro*, была обнаружена гиперчувствительность клеток, облученных *in vivo*, к провоцирующим мутагенным воздействиям в отдаленные сроки после облучения. Повышенная радиочувствительность хромосом наблюдается у мышей, облученных ранее в дозах 0.12–3 Гр [24], и у пациентов, подвергавшихся радиоиммунотерапии [25]. Показаны как исчезновение адаптивного ответа, так и возникновение повышенной радиочувствительности лимфоцитов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [14].

Следует отметить, что количество исследований, где изучалась радиационно-индуцированная нестабильность генома клеток *in vivo* по генетическим параметрам, невелико. В то же время в литературе 60–80-х годов, посвященной отдаленным последствиям лучевого воздействия, содер-

жится большое количество данных о стойких нарушениях морфологического и функционального характера в клетках облученных животных и человека, многие из которых можно рассматривать как проявления геномной нестабильности, если ее понимать не только как увеличение мутабельности, но и как свойство облученного генома работать нестабильно. Так, в работах [26, 27] был обнаружен повышенный уровень ХА спустя годы после облучения обезьян. В лаборатории отдаленных последствий лучевого воздействия Центрального научно-исследовательского рентгено-радиологического института МЗ РФ, руководимой проф. С.Н. Александровым, было показано стойкое во времени повышение УФФ клеток костного мозга облученных животных, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение колониеобразующей способности стволовых клеток костного мозга. Результаты этих и аналогичных исследований были обобщены в сборнике “Проблемы радиационной геронтологии” [28].

На тканевом уровне в отдаленные сроки после облучения также можно наблюдать нарушения, которые длительно сохраняются не только в слабо пролиферирующих тканях, но и в интенсивно размножающихся, и которые, по всей вероятности, также имеют своей первопричиной нестабильность генома облученных клеток, образующих эти ткани. Действительно, такие проявления геномной нестабильности, как усиленный мутагенез, изменение контроля клеточной пролиферации и апоптотической гибели, изменение характера экспрессии генов, могут приводить к тем стойким морфофункциональным нарушениям тканевого характера, которые были описаны рядом известных радиационных морфологов [28].

На уровне целостного организма радиационно-индуцированная нестабильность генома находит свое выражение, в первую очередь, в повышении риска развития новообразований у облученных организмов. Факт канцерогенного действия ионизирующей радиации известен давно и не нуждается в доказательствах его реальности. В настоящее время и его связь с нестабильностью генома признается всеми. Достаточно напомнить, что синдромы наследственной геномной нестабильности у человека (ПК, атаксия и др.) сопровождаются повышенным риском возникновения опухолей. В эпителиальных клетках молочной железы мышей C57Bl, устойчивых к радиационно-индуцированному раку молочной железы, не развивается хромосомная нестабильность в ответ на облучение *in vitro*. В то же время в аналогичных клетках высоко раковой линии мышей VAZB/c она возникает [30]. В ряде эпидемиологических исследований показано, что у лиц, характеризующихся высоким уровнем спонтанных хромосомных aberrаций, чаще возникают опухоли по сравнению с

людьми, у которых частота хромосомных аберраций низка [29].

Кроме данных о канцерогенном эффекте ионизирующих излучений существует огромный арсенал экспериментальных и клинических наблюдений по неопухолевой отдаленной лучевой патологии или так называемому лучевому старению, полученный разными авторами на протяжении второй половины XX века. Они свидетельствуют о различных функциональных нарушениях, сохраняющихся на протяжении всей жизни у облученных организмов и приводящих к сокращению продолжительности жизни [31]. По-видимому, и отдаленная соматическая патология нестохастического характера также обусловлена радиационно-индуцированной нестабильностью, в результате которой геном клеток работает нестандартно, с большим количеством сбоев, провоцируя, таким образом, возникновение стойких нарушений на тканевом и, как следствие, на организменном уровнях. Патогенетическая значимость индуцированной генетической нестабильности в развитии неопухолевых соматических заболеваний у человека практически еще не изучена. Одна из первых попыток установить связь между уровнем генетических повреждений в клетках облученных людей и их заболеваемостью была предпринята Г.П. Снигиревой. На 108 профессионалах-атомщиках было показано, что у лиц с высоким спонтанным уровнем ХА чаще возникают сердечно-сосудистые заболевания, катаракта, кохлеоневрит (личное сообщение). Мы провели аналогичные исследования на 953 лицах, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС и других нештатных радиационных ситуаций, и также обнаружили связь повышенного уровня хромосомных аберраций с вероятностью развития сердечно-сосудистой патологии [32]. Поскольку выборка обследовалась и по другим показателям генетического статуса (стабильных хромосомные аберрации, микроядра, радиочувствительность хромосом *in vitro*, GPA, HPRT-мутации), в настоящее время изучается связь каждого из этих параметров и их сочетание с заболеваемостью.

Сравнение соматических (наблюдаемых у самих облученных организмов) и генетических (возникающих у потомства) эффектов ионизирующих излучений позволяет увидеть несомненное сходство между ними. Сходство касается как феноменологии обоих эффектов, так, по-видимому, и их патогенетических механизмов [33]. Это позволило предположить, что облучение гамет родителей также может индуцировать нестабильность генома клеток потомства, иными словами, что имеет место трансгенерационная передача радиационно-индуцированной генетической нестабильности. Было показано, что хромосомы гепатоцитов, кариоцитов и эмбриональных фибробластов потомства самцов крыс, облученных в

дозе 4.2 Гр рентгеновского излучения, более чувствительны к воздействию мутагенов по сравнению с хромосомами потомства интактных родителей [34, 35]. Это была по сути дела первая работа, где была поставлена цель – выяснить, существует ли трансгенерационная, т.е. через гаметы родителей, передача радиационно-индуцированной нестабильности генома потомству, и применено провоцирующее воздействие для ее выявления. Аналогичные данные были получены нами и при изучении частоты мутаций, индуцированных в половых клетках потомства облученных самцов дрозофил [36]. По критериям доминантных летальных мутаций, разрывов и нерасхождений X-хромосом половые клетки потомства облученных самцов характеризовались повышенной мутабельностью по сравнению с потомством интактных родителей. В работе [37] также было получено доказательство нестабильности генома у потомства облученных мышей. Авторы обнаружили двукратное увеличение частоты спонтанных мутаций в гемопоэтических клетках мышей, происходящих от облученных родителей по сравнению с частотой мутаций у потомства необлученных мышей. Аналогичные результаты предоставлены и в работах, где у потомства облученных мышей исследовались микроядра и мутации минисателлитных локусов [22, 38]. Проведенное нами цитогенетическое исследование лимфоцитов детей, рожденных пациентами после курса противоопухолевой рентгенохимиотерапии показало, что чувствительность их хромосом к облучению *in vitro* повышена по сравнению с детьми здоровых родителей [39]. Такие же результаты получены нами и для детей ликвидаторов (ДЛ) последствий аварии на ЧАЭС (таблица).

Для сравнения в таблице представлены данные по детям онкологических больных, проходивших рентгенохимиотерапию до зачатия (ДБ) и детям, эвакуированным из радиоактивно загрязненных районов (ДЭ), т.е. имевшим непосредственный контакт с ионизирующим излучением. Сравнение групп детей, рожденных от облученных родителей (ДЛ и ДБ) и испытавших непосредственное (ДЭ) облучение, с детьми контрольной группы (ДК), показывает, что независимо от того, на какой стадии развития (презиготической или постнатальной) имело место лучевое воздействие на детей, в их соматических клетках (лимфоцитах) возникла генетическая нестабильность, выражающаяся в повышенной чувствительности хромосом к дополнительному облучению *in vitro*. Данные этих исследований, проводившихся нами в 90-х годах в рамках программы “Дети Чернобыля”, в настоящее время подтверждены и в других работах [40, 41], выполненных на таких же группах детей с помощью других показателей генетической нестабильности. Таким образом, генетическая нестабильность может передаваться

Количество индуцированных *in vitro* хромосомных aberrаций (на 100 лимфоцитов) у детей различных групп

Группа	Дети			
	ДК	ДЭ	ДЛ	ДБ
Число детей	32	45	52	13
Число клеток	4219	5366	5727	1661
Аберрантные клетки	34.5 ± 0.9	37.9 ± 0.7**	41.7 ± 0.7**	35.0 ± 1.2*
Всего aberrаций	40.3 ± 0.9	50.8 ± 0.7**	55.9 ± 0.7**	44.6 ± 1.2*
Дицентрики и кольца	21.5 ± 0.8	27.6 ± 0.6**	31.2 ± 0.6**	24.6 ± 1.1*
Парные фрагменты	17.1 ± 0.7	16.7 ± 0.5	17.9 ± 0.5	16.7 ± 0.9
Одиночные фрагменты	1.70 ± 0.25	2.68 ± 0.22**	2.51 ± 0.21*	3.07 ± 0.42*

Примечание. ДК – дети контроль, ДЭ – дети эвакуированные, ДЛ – дети ликвидаторов, ДБ – дети больных. Отличия от контроля: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$ (*t*-критерий Стьюдента).

трансгенерационно, т.е. мейотическим потомкам облученных родителей. Подробный обзор имеющихся литературных данных по этому вопросу представлен в работе [38].

Существуют и другие – функциональные – проявления радиационно-индуцированной нестабильности генома, передающейся через половые клетки потомству облученных родителей, аналогичные тем, которые были описаны выше в клетках и тканях у непосредственно облученных организмов. Было показано, что так же, как у облученных животных, у их потомства повышена интенсивность УФФ клеток костного мозга [42], снижена фагоцитарная активность нейтрофилов [43]. В работе [44] обнаружены искажение и замедление посттравматической регенерации костей у потомства облученных кроликов подобно тому, как это наблюдалось у непосредственно облученных животных. Рядом авторов в 1960–1970-х годах было показано, что на тканевом уровне у потомства облученных родителей наблюдаются различные морфофункциональные нарушения. Так, гистологическая картина яичников самок мышей, происходящих от облученных родителей, обнаруживает признаки преждевременного старения, ткани надпочечников отличаются нарушением зональности и замедлением дифференцировки, в щитовидной железе наблюдаются нарушения фолликулярного строения, десквамация эпителия. Описание результатов этих и аналогичных исследований представлено в обзоре [45].

Следствием нестабильности генома у потомства облученных родителей на организменном уровне, так же, как и у непосредственно облученных животных, можно считать прежде всего повышение риска канцерогенеза. В нескольких ранних экспериментальных работах было показано, что у потомства родителей, подвергавшихся действию ионизирующей радиации, чаще возникают спонтанные новообразования по сравнению с

потомством интактных животных и этот эффект может передаваться последующим поколениям [46–48]. В 1974 г. мы впервые показали, что потомство облученных самцов мышей характеризуется повышенной чувствительностью к действию промотора опухолей легких – уретану [44, 49]. Позже аналогичные нашим данные были опубликованы в работах [50, 51]. На модели ТРА-индуцированного кожного канцерогенеза у мышей была продемонстрирована передача свойства гиперчувствительности к действию этого промотора до второго поколения потомства облученных самцов [52]. В работе [53] исследовали потомство мышей, предки которых в течение 18 поколений получали тритиевую воду. У них оказалась повышенной частота аденокарцином желудка, которые с высокой вероятностью возникали и в следующих поколениях. В 1989 г. состоялся международный симпозиум по многогенерационному канцерогенезу, где были представлены многочисленные данные, свидетельствующие о повышенной частоте спонтанных и индуцированных опухолей у потомства при воздействии на родителей канцерогенов химической и радиационной природы [54] и сделан вывод о том, что мутагенные воздействия на родителей вызывают предрасположенность к возникновению опухолей у потомства первого поколения, которая передается трансгенерационно.

Для потомства облученных родителей так же, как и для животных, испытавших непосредственное лучевое воздействие, характерны различные нарушения на организменном уровне, относящиеся к разряду нестохастических. С первой работы, показавшей укорочение продолжительности жизни мышей – потомков облученных самцов [55], к настоящему времени накопился уже большой арсенал экспериментальных данных, свидетельствующих об ухудшении различных показателей соматического здоровья потомства облученных организмов [45]. Основные работы в

этом направлении были выполнены нами с конца 1960-х до начала 1980-х годов на дрозофиле и грызунах. Итогом этих исследований было обнаружение факта неполноценности такого потомства на всех уровнях интеграции: от клеточного до организменного [56].

В настоящее время появилось много работ по оценке состояния здоровья детей, родители которых подвергались низкодозовому облучению в результате аварии на ЧАЭС и других нештатных радиационных ситуаций. В некоторых из них констатируется ухудшение здоровья этих детей [57, 58], в то время как в других негативные последствия для здоровья у детей и внуков облученных родителей не обнаружены [59]. Экспериментальные данные и результаты, полученные на когортах детей облученных родителей, свидетельствующие о нестабильности их генома, делают вероятным предположение о патогенетической значимости нестабильности генома в различных проявлениях нестохастической соматической патологии потомства облученных родителей. Для подтверждения этого предположения представляется важным проведение параллельных обследований одних и тех же когорт детей облученных родителей как с помощью клинических тестов, так и по показателям генетической стабильности клеток.

Автор выражает благодарность Гусевой Ю.В. и Пулатовой Н.А. за техническую помощь при подготовке рукописи.

Работа частично была поддержана грантом РФФИ № 04-04-48816.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cleaver J.E. // J. Invest. Dermatol. 1970. V. 54. P. 181–187.
2. Epstein J., Williams J.R., Little J.B. // Radiat. Res. 1973. V. 55. P. 527–531.
3. Akifjev A.P., Mutovin G.P., Filushkin J.V., Handogginina E.K. // Bull. Exp. Biol. Med. 1983. V. 96. P. 69–71.
4. McKinnon P.J. // Hum. Genet. 1987. V. 75. P. 19–201.
5. Lucchesi J.C. // Genetics. 1966. V. 54. P. 1013–1018.
6. Gorbunova V.N., Kaydanov L.Z. // Genetika. 1975. V. 11. P. 71–83.
7. Belgovsky M.L. // Genetics. 1937. V. 19. P. 328–332.
8. Nabirochkin S.D., Nabirochkina E.N. // Genetika. 1987. V. 23. P. 1847–1853.
9. Анисимов В.Н. // Успехи геронтологии. 1997. № 1. С. 50–56.
10. Puck T.T., Marcus P.I. // J. Exp. Med. 1956. V. 103. P. 653–666.
11. Sinclair W.K. // Radiat. Res. 1964. V. 21. P. 584–611.
12. Beer J.Z. // Adv. Radiat. Biol. 1979. V. 8. P. 363–417.
13. Bychkovskaya I.B., Ochinskaya G.K. // Genetika. 1977. V. 13. P. 1289–1293.
14. Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антощина М.М. и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43. № 2. С. 161–166.
15. Little J.B. // Int. J. Radiat. Biol. 1998. V. 74. P. 663–671.
16. Kadhim M.A., Macdonald D.A., Goodhead D.T. et al. // Nature. 1992. V. 355. P. 738–740.
17. Seymour C.B., Mothersill C., Alper T. // Int. J. Radiat. Biol. 1986. V. 50. P. 167–179.
18. Jamali M., Trott K.R. // Int. J. Radiat. Biol. 1996. V. 70. № 6. P. 705–709.
19. Harms-Ringdahl M. // Mutat. Res. 1998. V. 404. P. 27–33.
20. Pampfer S., Streffer C. // Int. J. Radiat. Biol. 1989. V. 55. P. 85–92.
21. Watson J.E., Pocock D.A., Papworth D. et al. // Int. J. Radiat. Biol. 2001. V. 77. P. 409–417.
22. Фоменко Л.А., Васильева Г.В., Безлепкин В.Г. // Изв. АН. Сер. биол. 2001. № 4. С. 419–423.
23. Salomaa S., Holmberg K., Lindholm C. et al. // Int. J. Radiat. Biol. 1998. V. 74. № 6. P. 771–779.
24. Jacobson-Kram D., Williams J.R. // Environ. Mol. Mutagen. 1988. V. 11. P. 49–57.
25. Xiao Sh., Jacobson-Kram D., Piantadosi S., Williams J.R. // Mutat. Res. 1989. V. 227. P. 39–47.
26. Арсеньева М.А. // Влияние ионизирующей радиации на наследственность. М.: Наука, 1966. С. 93.
27. Косиченко Л.П. и др. // Материалы юбилейной научной сессии, посвященной 50-летию ЦНИРРИ МЗ СССР. Л.: ЦНИРРИ МЗ СССР, 1968. С. 188.
28. Проблемы радиационной геронтологии / Под ред. С.Н. Александрова. Сер. Современные проблемы радиобиологии. Т. 7. М.: Атомиздат, 1978. 208 с.
29. Hagmar L., Brogger A., Ansteen I.L. et al. // Cancer Res. 1994. V. 54. P. 2919–2922.
30. Ullrich R.L., Bowles N.D., Sattrfield L.C., Davis C.M. // Radiat. Res. 1996. V. 146. P. 353–355.
31. Alexanrov S.N. Late radiation pathology of mammals / Ed. S. Eckart, A. Graffi, E. Magdon. Akad. Berlin: Verlag, 1982. 156 с.
32. Воробцова И.Е., Семенов А.В. // Мед. акад. журн. 2005. Т. 00. № 00. С. 00–00.
33. Воробцова И.Е. // Радиобиология. 1991. Т. 31. Вып. 4. С. 568–570.
34. Воробцова И.Е. // Радиобиология. 1987. Т. 27. Вып. 3. С. 377–381.
35. Vorobtsova I.E. // Mutagenesis. 2000. V. 15. № 1. P. 33–38.
36. Фокина Т.Л., Воробцова И.Е. // Радиобиология. 1987. Т. 27. Вып. 2. С. 274–277.
37. Luke G.A., Riches A.C., Bryant P.E. // Mutagenesis. 1997. V. 12. P. 147–152.
38. Безлепкин В.Г., Газиев А.И. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41. № 5. С. 475–488.
39. Воробцова И.Е., Воробьева М.В., Корытова Л.И., Шуст В.Ф. // Цитология. 1995. Т. 37. № 5/6. С. 449–457.
40. Сипягина А.С., Балева Л.С., Сусков И.И. // Биологические эффекты и медицинские последствия действия ионизирующей радиации в малых дозах. М.: Медиа наука, 2001. С. 172–175.

41. Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Дубровина Т.Е. и др. // Биологические эффекты и медицинские последствия действия ионизирующей радиации в малых дозах. М.: Медиа наука, 2001. С. 177–178.
42. Воробцова И.Е., Сафронова В.Г. // Цитология. 1969. Т. 11. № 2. С. 255–259.
43. Будагов Р.С. // Вопросы онкол., радиол. и рентгенологии. Ташкент, 1975. № 1. С. 84–85.
44. Александров С.Н., Воробцова И.Е., Китаев Э.М. // Вопросы экспериментальной и клинической рентгенодиагностики: Методические рекомендации по итогам научн. сессии ЦНИРРИ МЗ СССР / Под ред. К.Б. Тихонова. Л.: ЦНИРРИ МЗ СССР, 1974. С. 94–99.
45. Воробцова И.Е. // Мед. радиология. 1974. № 11. С. 76–83.
46. Пронина Н.А. // Вопросы Радиобиологии и рентгенодиагностики: Труды / ЦНИРРИ МЗ СССР / Под ред. Е.И. Воробьева. Т. 6. Л., 1968. С. 239–245.
47. Стрельцова В.Н., Павленко-Михайлов Ю.Н., Ощепков А.Б. // Вопр. онкологии. 1982. Т. 28. № 1. С. 45–48.
48. Никонов А.П. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1966. Т. 62. № 6. С. 94–97.
49. Vorobtsova I.E. // Perinatal and Multigeneration Carcinogenesis. 1989. № @. P. 389–401.
50. Nomura T. // Nature. 1982. V. 296. P. 575–577.
51. Lord B.I., Woolford L.B., Wang L. et al. // Br. J. Cancer. 1998. V. 78. P. 301–311.
52. Vorobtsova I.E., Aliyakparova L.M., Anisimov V.N. // Mutat. Res. 1993. V. 287. P. 207–216.
53. Mewissen D.J., Ugarte A.S., Rust J.U. // C. r. Soc. Biol. 1984. V. 178. P. 230–235.
54. Perinatal and Multigeneration Carcinogenesis / Ed. N.P. Napalkov, J.M. Rice, L. Tomatis and H. Yamasaki. Lyon: Int. Agency Res. Cancer. 1989.
55. Russel W.L. // Prog. Nath. Acad. Sci. USA. 1957. V. 43. № 4. P. 324–329.
56. Воробцова И.Е. // Радиц. биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 6. С. 639–643.
57. Балева Л.С., Кузьмина Т.Б., Лаврентьева Е.Б., Сипягина А.Е. // Экологическая антропология. Ежегодник / Под ред. Т.В. Белоокой. Минск: Белорусский комитет “Дзеці Чарнобыля”, 2002. С. 90–93.
58. Степанова Е.И., Скварская Е.А., Вдовенко В.Ю. // III Междунар. конф. “Генетические последствия чрезвычайных радиационных ситуаций” и семинар “Перспективные проблемы космической радиобиологии применительно к длительным орбитальным и межпланетным пилотируемым полетам”, РФ, Дубна, 4–7 октября, 2005 г. М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2005. 156 с.
59. Petrushkina N.P., Musatkova O.B., Okladnikova N.D. // Sci. Total Environ. 1994. V. 142. P. 111–118.

Transgenerational Transmission of Radiation Induced Genomic Instability

I. E. Vorobtsova

*Central Research Institute of Roentgenology and Radiology,
Saint-Petersburg, 197758 Russia; e-mail: radgen@iv9171.spb.edu*

Stability of genome is one of the evolutionary important trait of cells. Various mutations (gene, chromosomal, genomic) as well as artificial manipulations with genomes (inbreeding, DNA transfection, introduction of Br-DU in DNA) cause the genetic instability. Ionizing radiation is known as the factor which induced instability of genome in late mitotic descendants of cells after in vitro and in vivo exposure. Radiation induced genetic instability can be transmitted through germline cells. On the cell level both types of radiation induced genomic instability are manifested in elevated frequency of mutations, chromosome aberrations, micronuclei, increased radiosensitivity, disappearance of adaptive response, changes in gene expression. In studies of 1970–1980 years clear evidences on the different morphological and functional injuries in tissues of irradiated organisms as well as in tissues of the progeny of exposed parents were obtained. On the organism level the instability of mitotic and of meiotic progeny of irradiated cells is resulted in increased risk of cancer and of other somatic diseases. It seems to be useful to review the earlier radiobiology literature where delayed and transgenerational effects of ionizing radiation on tissues and on organisms level were clearly shown in animals. For the estimation of pathogenic role of radiation induced genomic instability in humans, particularly in children of exposed parents the parallel study of the same human cohorts using clinical parameters and various characteristic of genomic instability seems to be very important.