

Наследуемые эффекты у потомков, связанные с вредным воздействием на родителей (Обзор литературы)

С.Ф. Соснина, М.Э. Сокольников

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России,
Озёрск, Россия

Представлен обзор литературных данных по вопросу наследуемых эффектов у потомков вследствие контакта родителей с факторами мутагенного риска. Рассмотрены исследования различных факторов неблагоприятного воздействия на наследственный аппарат, в том числе химических, инфекционных, физических и биологических, показано влияние курения и возраста родителей на возникновение мутаций de novo. Особое внимание уделено обзору публикаций о роли радиационного фактора в генезе наследственных нарушений у потомства. Описаны этапы развития радиационной генетики, эволюция представлений о радиационном вреде. Представлены результаты экспериментальных, цитогенетических, молекулярно-генетических, эпидемиологических работ, анализирующих вклад родительского облучения в наследуемую патологию у потомков. Акцентируется внимание на «немишенном» эффекте радиации, приведены работы, доказывающие возможность трансгенерационной передачи нестабильности генома. Отмечен особый вклад исследований когорты потомков жертв атомных бомбардировок в Хиросиме и Нагасаки, которая считается основной научной платформой для оценки радиационного риска. Представлены статьи о потомках лиц, перенесших терапевтическое облучение, имевших профессиональный контакт с ионизирующим облучением, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС, испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, хроническому облучению на радиоактивно-загрязненной территории реки Теча, местностях с природно-повышенной радиоактивностью. В итоге отмечено, что, несмотря на многочисленные подтверждения радиационно-индуцированных эффектов у потомства в экспериментальных и молекулярно-генетических исследованиях, результаты эпидемиологических работ остаются противоречивыми. Рассмотрены возможные причины для объяснения этих расхождений. Дано представление об эволюции взглядов на наследуемые эффекты в международной системе радиационной безопасности. Описан новый подход Международной комиссии по радиационной защите к наследственным рискам, показана динамика взвешивающего коэффициента для гонад в оценке эффективной дозы облучения. Представлены методы оценки наследуемых эффектов: прямой метод и метод удваивающей дозы. Акцентируется внимание на неопределенностях, сохраняющихся в современной оценке радиационного генетического вреда. Показана необходимость дальнейшего исследования радиационно-индуцируемых наследуемых эффектов. Рассмотрены перспективные направления изучения наследственных рисков. Описана возможность анализа наследуемых эффектов на примере когорты потомков работников производственного объединения «Маяк» – первого в стране предприятия атомной промышленности.

Ключевые слова: наследуемые эффекты, мутация, радиация, потомки облученных лиц, прекоцептивное облучение родителей, ПО «Маяк».

Введение

Научно-технический прогресс и широкое распространение различного рода токсикантов ставят человечество перед выбором между благами цивилизации и безопасным для здоровья проживанием. Вопрос о наследуемых эффектах у потомства вследствие негативных воздействий на родителей требует от сообщества ученых разработки критериев генетической безопасности последующих поколений. Целый ряд химических, физических, биологических агентов

способны вызывать неблагоприятные наследственные эффекты у потомства. Однако в силу чрезмерного интереса к радиации и особой социальной значимости тема радиационно-индуцированных последствий для человека является одной из наиболее разработанных.

Факторы неблагоприятного воздействия на наследственный аппарат

Мутагенный фактор – фактор внутренней или внешней среды, который вызывает повышение спонтанного

Соснина Светлана Фаридовна

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России

Адрес для переписки: 456780, Россия, Озёрск, Челябинская область, Озёрское шоссе, 19; E-mail: sosnina@subi.su

уровня aberrаций хромосом в популяции не менее чем на 0,1% [1, 2]. В качестве потенциальных причин для наследственных нарушений рассматриваются многочисленные эндогенные факторы, в той или иной мере способствующие повреждению генетических механизмов: инфекционные агенты [3, 4]; метаболиты гельминтов [5]; генотоксичность лазерного облучения [6], побочных продуктов при процессах очистки воды на основе ультрафиолетового излучения [7], влияние образа жизни [8] и др. Доказательство тому, что курение табака может способствовать развитию генетической патологии у потомков, в частности синдромов анеуплоидий, приводит в обзоре свыше 200 статей М.А. Veal et al. [9]. Для развития мутаций *de novo* некоторые авторы подчеркивают важность возраста родителей [10, 11], показав, что количество мутаций *de novo* возрастает у отцов с постоянной скоростью, в то время как мутации у матерей увеличиваются с возрастом ускоренными темпами.

Мутагенному действию различных химических соединений посвящены многочисленные публикации [12–14], в которых отмечено, что генотоксические эффекты химических веществ зависят от путей поступления, скорости биотрансформации и выведения из организма. К настоящему времени зарегистрировано более 54 миллионов органических и неорганических веществ [15], генетическая безопасность большинства которых до сих пор не изучена.

Несмотря на то, что по сравнению с радиацией химические мутагены образуют значительно более широкий спектр генетических изменений и вызывают резкое возрастание выхода мутаций [12], последствия радиационного воздействия относятся к наиболее часто обсуждаемым вопросам. По мнению Л.А. Ильина, особое отношение к опасности ионизирующей радиации в сравнении с более опасными, но привычными химическими агентами, обладающими более выраженными канцерогенными и генотоксическими свойствами, чем ионизирующая радиация, может вызвать излишнюю тревогу [16].

Научный интерес к проблеме радиационного вреда возник в 1920-е гг. Открытие влияния ионизирующего излучения на образование мутаций в зарубежной литературе приписывают Н.Ж. Muller, опубликовавшему в 1927 г. результаты экспериментов по действию рентгеновского излучения на дрозофил. Однако отечественные ученые Г.А. Надсон и Г.С. Филиппов еще в 1925 г. описали появление «стойких радиорас», т. е. мутаций, у дрожжей, подвергнутых воздействию радия [2, 17].

С середины 1940-х гг. в связи с появлением ядерного оружия и началом использования атомной энергии в науке и в производстве резко возросло число исследований по радиационной генетике, особенно в ее прикладных аспектах. Было выяснено, что ионизирующее излучение вызывает мутации всех типов – точковые (стабильные изменения на уровне нуклеотидов ДНК), хромосомные и геномные [2]. ДНК является основной мишенью для биологических эффектов радиации, под воздействием которой возможны однонитевые и двунитевые разрывы или другие изменения ДНК, нарушение репарации которых может привести к гибели клеток, хромосомной нестабильности, мутации и/или канцерогенезу [18, 19]. В то же время С.П. Ярмоненко [17] подчеркивает, что не существует каких-либо специфических радиационных

мутаций, облучение лишь увеличивает вероятность проявления спонтанных мутаций, регистрирующихся в естественных природных условиях.

После длительного изучения биологических эффектов ионизирующих излучений с позиций общепринятой «теории мишени» в 1960-х гг. стали появляться данные о так называемых «немишенными» (untargeted), неклассических эффектах, проявляющихся в отдаленные сроки после воздействия радиации на клетки и не подчиняющихся традиционной зависимости «доза – эффект». Согласно терминологии современной радиационной генетики, «немишенными» – это эффекты, которые не являются прямым результатом повреждений ДНК. К ним относятся: гиперчувствительность, проявляющаяся в повышенной радиочувствительности клеток; адаптивный ответ, выражающийся в резистентности клеток к последующему воздействию ионизирующего облучения; гормезис, определяемый как стимулирующее действие облучения; экспрессия генов; эффект «свидетеля» (bystander effect), когда в клетках, непосредственно не подвергавшихся облучению, обнаруживаются повреждения; нестабильность генома, которая регистрируется как изменения у потомков облученных клеток (хромосомные aberrации, мутации, отсроченная гибель клеток и др.) [2, 20, 21]. На цитогенетическом уровне трансмиссивная хромосомная нестабильность передается через облученные половые клетки родителей в соматические клетки их потомков [2]. Открытие того, что генетические эффекты действия радиации не ограничиваются изменениями, обнаруживаемыми непосредственно после облучения, активизировало различного рода исследования пострадиационных наследуемых эффектов.

Экспериментальные исследования наследуемых эффектов

Имеются многочисленные исследования генетических эффектов радиационного воздействия, проведенные в экспериментальных условиях. В.А. Бударков [22] в опытах по изучению последствий радиационного воздействия в семи поколениях потомков кур, подвергнутых хроническому воздействию ^{131}I , описал повышенную постнатальную смертность, ускоренное половое созревание, новообразования в области глаз, шеи, челюстей в первых трех поколениях; в 4-м и 5-м поколениях отмечались аномалии, представленные дефектами в области головы (отсутствие или деформация глаз, X-образный перекрест челюстей).

И.Ю. Нефедов [23] оценил наследственные последствия облучения половозрелых крыс линии Вистар у 27 669 потомков первого, второго и третьего поколений, показав, что генетическая радиопоражаемость зависит от стадий гаметогенеза: наиболее чувствительными являются зрелые ооциты и сперматиды (для потомков первого поколения) / сперматоциты (для потомков второго поколения). Автор также отмечает, что последствия облучения обоих предков проявляются у потомства не менее чем в двух поколениях, при этом летальные эффекты у потомства первого поколения реализуются преимущественно в эмбриогенезе, а во втором поколении – в раннем постнатальном онтогенезе. Значение стадий гаметогенеза для генетической радиопоражаемости подтверждают J. Asakawa et al. [24] в скрининге 2,26 миллио-

нов фрагментов ДНК из потомства (F1) самок крыс, подвергнутых облучению в 2,5 Гр в ранней стадии овогенеза. Анализ микросателлитных мутаций и делеций позволил авторам сделать вывод, что незрелые ооциты менее чувствительны к индукции мутации, чем зрелые ооциты.

Немутагенные немисленные радиационные эффекты в виде наследуемого снижения жизнеспособности клеток, индуцированного лучевыми воздействиями в малых дозах, анализировались И.Б. Бычковой [25] с описанием экспериментальных данных, полученных на объектах разной организации. Показана возможность наследования этих изменений при бесполом размножении простейших и половом размножении многоклеточных организмов потомками первого поколения.

Обзор экспериментальных работ, доказывающих возможность трансгенерационной, т.е. через половые клетки облученных родителей, передачи нестабильности генома и повышенного риска канцерогенеза у потомков, приводит И.Е. Воробцова [26]. Индукцию нестабильности генома в соматических клетках потомства облученных родителей описывают Л.А. Фоменко и др. [27]: отмечено, что повышение частоты микроядер в эритроцитах костного мозга у потомков облученных мышей пропорционально величине дозы облучения родителей. Анализ трансгенерационных эффектов у потомков облученных мышей и крыс показывает, что наблюдаются предрасположенность к возникновению злокачественных опухолей, сокращение латентного периода возникновения лейкозов, повышенные уровни хромосомных аберраций и микроядер [19, 28].

Рамки статьи не позволяют описать многообразие экспериментальных исследований. Важно отразить, что, несмотря на бесспорное подтверждение пострадиационных наследуемых эффектов в экспериментальных работах, проведенных в большинстве своём на мелких грызунах, и на отнесение крыс к референсным видам биоты [16], прямой перенос полученных данных на человека невозможен.

Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования наследуемых эффектов у потомков облученных лиц

Цитогенетический метод, основанный на микроскопическом изучении структуры и числа хромосом человека [13], и молекулярно-генетический анализ нуклеотидной последовательности ДНК используются для биоиндикации мутагенного эффекта ионизирующего излучения. Исследования такого рода среди потомков облученных лиц неоднозначны. Генетический анализ человека затруднен длительностью репродуктивного периода человека, малочисленностью потомства, невозможностью экспериментальных браков и стандартизации среды, большим числом хромосом [1].

Особый вклад в изучение последствий родительского облучения вносят исследования когорты потомков жертв атомных бомбардировок в Хиросиме и Нагасаки. J.V. Neel и W.J. Schull [29] подчеркивают, что первые дети, зачатые после взрывов (помимо преждевременных прекращений беременностей), родились в мае 1946 г., и уже в ноябре 1946 г. началось планирование генетических исследований. В настоящее время когорта потомков первого поколения (F1), зачатых после облучения родите-

лей, включает около 77 тысяч человек [30]. Как отмечает N. Nakamura [31], среди детей лиц, подвергшихся острому радиационному воздействию при взрывах бомб, пока не выявлено признаков генетических эффектов. Однако автор акцентирует внимание на том, что средняя доза облучения оставшихся в живых родителей когорты потомков F1 находится на уровне 0,4 Гр по сравнению с дозами, часто используемыми в экспериментах с мутагенезом мышинных клеток и обычно составляющими 3 Гр и больше; и маловероятно, что люди являются исключением среди радиоиндуцированных мутаций зародышевых клеток, поэтому задача наблюдения генетических эффектов в когорте F1 остается.

Н.Д. Окладникова и др. [32] провели цитогенетическое обследование потомков (I поколение) работников первого в стране атомного предприятия – производственного объединения (ПО) «Маяк», подвергшихся в 1950–1960-е гг. профессиональному облучению в дозах, превышающих допустимые для персонала, в сравнении с потомками необлученных лиц. Анализ 43 100 метафазных пластинок с групповым кариотипированием хромосом в каждой метафазе и учетом всех видов хромосомных аберраций не выявил статистически значимых различий между группами потомков облученных родителей и контрольной группой детей.

Трансмиссию геномной нестабильности потомкам в 95 семейных тройках, где только отцы подверглись профессиональному пролонгированному облучению на ПО «Маяк», исследовали Г.Г. Русина и др. [33]. Отмечена тенденция увеличения частоты мутаций минисателлита СЕВ1, локализованного на 2-й хромосоме, в общей группе семей с отцами, подвергшимися облучению, и в группе семей с отцами, подвергшимися облучению в диапазоне доз 0,5–1,0 Гр. Распределение генетических маркеров у потомков облученных людей рассматривает В.И. Тельнов [34], отмечая изменения в распределении генотипов и аллелей генетической системы гаптоглобина у потомков, один или оба родителя которых в результате работы на ПО «Маяк» получили прекоцептивную суммарную дозу внешнего гамма-облучения более 200 сГр.

A. Fucic et al. [35] в обзорной статье о повреждении генома среди детей ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и потомков лиц, проживавших на загрязненной территории, описывают статистически более высокую частоту дицентрических и кольцевых хромосом, хромосомных разрывов, ацентрических фрагментов, транслокаций и микроядер, чем в контроле.

Коллектив авторов во главе с А.В. Аклеевым [28] изучил адаптивный ответ у потомков первого поколения, родители которых подверглись хроническому облучению на радиоактивно-загрязненной территории реки Теча. Микроядерный тест показал достоверное снижение адаптивного ответа среди потомков обоих облученных родителей: доля лиц с достоверным адаптивным ответом была снижена с 19,5% в контроле до 6,8%; отмечена тенденция к повышению радиочувствительности клеток после адаптирующего облучения. Это позволило авторам предположить, что у человека может происходить трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома, приводящая к повышенному уровню мутаций, хромосомных аберраций, пренатальной смертности, врожденных пороков развития и др.

Цитогенетические исследования у потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, показали существенное превышение частоты хромосомных aberrаций и маркеров радиационного повреждения в группах, чьи родители подверглись облучению в дозах до 837 мЗв, что указывает на высокий уровень генетической нестабильности среди потомков экспонированного радиацией населения Казахстана [36].

В.Г. Безлепкина и др. [37], анализируя трансгенерационные молекулярно-генетические эффекты пролонгированного воздействия ионизирующей радиации у работников предприятия ядерной промышленности, выявили достоверное повышение уровня полиморфизма микросателлит-ассоциированных повторов ДНК клеток периферической крови у потомков лиц с накопленной прекоцептивной дозой выше 2,0 Гр; отмечен повышенный уровень частоты мутаций в гене p53 и гетероплазмии митохондриальной ДНК среди потомков, отцы или матери которых имели до зачатия потомства накопленную дозу выше 2,0 и 3,0 Гр соответственно, независимо от того, кто из родителей подвергся воздействию радиации в прекоцептивном периоде.

Вопросы генетической эпидемиологии наследуемых мутаций в минисателлитной ДНК в когортах людей, считающихся облученными малыми дозами радиации, остаются одними из самых дискуссионных [21, 38–40]. А.Н. Котеров [39], пытаясь выявить многолетний анализ проблемы дозовых зависимостей для радиационно-индуцированной нестабильности генома, считает, что вероятный порог для её индукции составляет 0,5 Гр радиации с низкой ЛПЭ, и, соответственно, геномная нестабильность не дает вклада в развитие эффектов для здоровья при малых дозах редкоизирующей радиации. Ю.Е. Дуброва [40] в обзоре многочисленных публикаций отмечает, что прогресс современных методологий анализа структуры ДНК позволяет приблизиться к поставленной много лет назад цели оценки генетических последствий воздействия мутагенов на человека.

Эпидемиологические исследования наследуемых эффектов у потомков облученных лиц

Анализ последствий прекоцептивного родительского облучения (до зачатия ребенка) представлен в литературе достаточно широко. Однако, несмотря на многочисленные подтверждения генотоксического действия радиации в экспериментальных и молекулярно-генетических исследованиях, эпидемиологическая оценка наследуемых эффектов у потомков лиц, подвергшихся прекоцептивному радиационному воздействию, трактуется как нерешённая проблема [41–45].

Продолжительное когортное наблюдение за потомками жертв атомных бомбардировок в Японии не выявило повышенного риска онкологической заболеваемости и смертности от рака или неонкологических заболеваний в зависимости от дозы облучения родителей [30, 46]. Особое внимание в этом анализе было уделено онкопатологии с наследственным характером (опухоль Вильмса, ретинобластома и др.), при которой в патогенез вовлечены генетические аномалии. J.V. Neel и W.J. Schull [29] утверждают, что зафиксированные случаи микроцефалии, умственной отсталости и других аномалий среди япон-

ских детей отражают тератогенные эффекты радиации (из-за облучения *in utero*), но не последствия генетического повреждения.

Для того чтобы выяснить, привело ли родительское облучение от атомного взрыва к повышенному риску распространенных полигенных многофакторных заболеваний – гипертонии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, стенокардии, инфаркта миокарда или инсульта – в когорте F1, Y. Tatsukawa et al. [47] проанализировали результаты медицинских осмотров 11 951 потомка, зачатых после бомбардировки. Авторы не нашли доказательств тому, что отцовская или материнская доза облучения или сумма их доз были связаны с повышенным риском возникновения многофакторных заболеваний у потомства. Тем не менее, в статье отмечено, что исследуемая популяция всё ещё находится в среднем возрасте (48,6 года), и продолжение наблюдения даст более информативные оценки риска наследственных эффектов.

Лучевая и химиотерапия с использованием алкилирующих агентов являются повреждающими ДНК методами лечения у онкологических больных. Подтверждение того, что радиационное воздействие в детском возрасте не приводит к какому-либо измеряемому риску наследуемых эффектов у потомков, показано на группе пациентов, подвергшихся лучевой терапии гемангиом в младенчестве [43]. L.B. Signorello et al. [48] провели ретроспективный когортный анализ среди 4699 детей пациентов, перенесших терапевтическое облучение гонад, и сделали вывод об отсутствии увеличения риска врожденных аномалий. Аналогичные результаты описывают J.F. Winther et al. [49] при когортном анализе генетических заболеваний среди потомков онкобольных в Дании. Статистически значимая связь между облучением живота и таза и пороками развития, мертворождением и неонатальной смертностью не наблюдалась ни у детей выживших женщин в целом, ни у детей матерей, получавших высокие дозы облучения на матку. Вместе с тем, авторы обосновывают необходимость проведения более масштабных исследований для дальнейшего изучения потенциальных связей между облучением органов малого таза и генетическими заболеваниями у потомков.

Н.П. Петрушкина и др. [50], анализируя частоту синдрома Дауна среди 5273 потомков работников ПО «Маяк», подвергшихся прекоцептивному внешнему гамма-облучению в дозах до 486 сГр, не нашли ассоциации между анеуплоидией и прекоцептивным облучением родителей, отметив преобладание синдрома у потомков матерей старше 30 лет.

Существенное преобладание мертворождаемости и перинатальных потерь выявлено среди 3234 потомков прекоцептивно облученных на производстве матерей в дозах пролонгированного внешнего гамма-облучения до 951 сГр и внутреннего альфа-облучения инкорпорированным плутонием до 14,2 сГр в сравнении с 11 741 (контроль). Показатель внутриутробной гибели плода в основной группе составил $5,6 \times 10^3$, что достоверно превышало $2,2 \times 10^3$ в группе сравнения [51].

По данным Л.С. Балевой и др. [52], эпидемиологические наблюдения за детьми от облученных родителей в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС, указывают на рост распространенности класса заболеваний «Психические расстрой-

ства и расстройства поведения»; у детей с задержкой психического развития (ЗПР) обнаружены хромосомные aberrации (делеции, дупликации) и геномные вариации, которые могут иметь отношение к нарушению интеллектуального развития и пересекаться с наследственными заболеваниями и хромосомными синдромами с ЗПР.

Для потомков первого и второго поколения женщин, подвергшихся воздействию радиации в зоне Семипалатинского полигона, описана высокая частота заболеваний щитовидной железы, включая аутоиммунный тиреоидит и малигнизацию [53]. В то же время в местностях с природно-повышенной радиоактивностью убедительных доказательств вреда здоровью резидентов и их потомков не обнаружено [43].

Ряд авторов указывают на обратную зависимость вторичного соотношения полов от суммарной дозы на гонады родителей [54] и значимые отклонения антропометрических параметров у детей, родители которых подвергались прекоцептивному хроническому радиационному воздействию [55, 56].

M.P. Little et al. [57] в обзоре свыше ста публикаций, описывающих наследуемые эффекты у детей ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, потомков лиц, подвергшихся диагностическому, терапевтическому, производственному радиационному воздействию, делают вывод, что трансгенерационные эффекты радиации не оказали существенного влияния на здоровье человека. Приводя ряд работ с доказательствами неблагоприятных наследуемых эффектов в семьях персонала атомной промышленности, повышенного риска самопроизвольных аборт у потомства женщин, подвергшихся воздействию радиотерапии в Дании, избыточного риска мертворождений у потомков ядерщиков Селлафилда, авторы обзора указывают на методологические проблемы данных исследований, в частности, на получение сведений из анкет, ограниченную дозиметрию, отсутствие учета ряда фоновых факторов, особенности статистического анализа.

В научных положениях Публикации 103 МКРЗ от 2007 г. [41] в отношении риска наследственных эффектов сделан вывод, что прямые доказательства тому, что радиационное воздействие на родителей приводит к избыточному выходу наследственных заболеваний у их потомства, по-прежнему отсутствуют.

Суммируя обзор публикаций о пострадиационных наследуемых эффектах, следует отметить, что в качестве причин для объяснения отличий результатов эпидемиологических исследований от экспериментальных рассматриваются: удлинение всех жизненных циклов у человека (в том числе спермато- и эмбриогенеза); малое число потомков у людей; относительно низкие уровни родительского облучения в сравнении с дозами в эксперименте; длительный интервал между отцовским облучением и зачатием ребенка; недостаток статистической мощности эпидемиологических работ; неопределенность соотношения характеристик «доза – эффект»; воздействие конкурирующих рисков; вероятностный характер и длительный латентный период при некоторых наследуемых заболеваниях у человека; отсутствие феномена спонтанных абортов у грызунов, что приводит к выявлению различных наследуемых эффектов в эксперименте.

Расхождения между эпидемиологическими и молекулярно-генетическими исследованиями многие авто-

ры объясняют эволюционно сформированной устойчивостью генетического материала и механизмов генетической репарации у человека, элиминирующих возникающие мутации, что не приводит к реализации наследственных эффектов [16,17,29].

История представлений о наследуемых эффектах в международной системе радиационной безопасности

В 1948 г. впервые в рекомендации Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) было введено понятие «критические органы» – «органы, облучение которых этой дозой причиняет наибольший вред живому организму», к ним были отнесены гонады; было продекларировано, что при облучении гонад возможно повреждение генетических структур, ответственных за передачу наследственной патологии. Если вначале обсуждалась опасность облучения для людей, непосредственно работающих с радионуклидами, то в дальнейшем особое внимание стали уделять радиационной безопасности следующих поколений [16,58].

Первые специальные документы МКРЗ, содержащие научные принципы к обоснованию ограничений облучения лиц репродуктивного возраста, были созданы в 1966 г. и 1969 г., в которых гонады, наряду с красным костным мозгом, относились к наиболее радиочувствительным критическим органам.

МКРЗ в 1978 г. ввело понятие эффективной дозы как меры радиогенного риска, позволяющей учитывать ущерб, наносимый организму ионизирующей радиацией при любом сценарии облучения: остром, хроническом, облучении всего тела, отдельных его участков или даже отдельных органов. Первоначально предполагалось, что наибольший вред, связанный с действием ионизирующего излучения, будет реализован в последующих поколениях, и для гонад был принят наиболее высокий коэффициент (позднее названный взвешивающим коэффициентом ткани, учитывающим различия в радиочувствительности тканей к индукции стохастических эффектов) – 0,25 от общей величины ущерба для всех облучаемых органов, принятых за единицу. По мере накопления знаний, полученных из эпидемиологических исследований о сравнении вклада генетических эффектов в ущерб здоровью, эта точка зрения претерпела изменения.

Аргументация разделения биологических эффектов на стохастические и детерминированные дана МКРЗ в 1990 г. Генетические (наследственные) последствия в международной системе радиационной безопасности отнесены к стохастическим эффектам облучения. Сделанные оценки доз пороговых эффектов изменили представление о радиочувствительности мужских и женских гонад. Было показано, что яичники по эффекту стерильности более чувствительны, чем семенники; наследуемые эффекты определены как подлежащие контролю. Однако сделано уточнение, что ранее оценки риска генетических радиационно-индуцированных эффектов были завышены и включали, наряду с менделевскими и хромосомными, также и многофакторные заболевания (включая врожденные пороки развития), которые в новую оценку в тот период не были включены. Взвешивающий коэффициент для гонад в оценке эффективной дозы был снижен до 0,2. Генетически значимая доза определена

как доза, полученная к 30-летнему возрасту (т.е. среднему репродуктивному возрасту) и составляющая 40% от суммарной дозы [41, 58].

К методам оценки наследуемых эффектов в международной системе радиационной безопасности относятся прямой метод и метод удваивающей дозы. Прямой метод на основе результатов цитогенетического анализа позволяет оценить абсолютную вероятность наследственных нарушений, вызванных радиацией, по частоте доминантных мутаций. Учитывая отсутствие данных о радиационно-индуцированных заболеваниях человека, с 1950-х гг. разрабатывались косвенные методы. Одним из таких методов, который используется с начала 1970-х гг. до сих пор, является метод удваивающей дозы. Удваивающая доза (DD) – это доза излучения, необходимая для создания дополнительно такого числа мутаций, которое возникает спонтанно в одном поколении. В идеале она оценивается с помощью отношения средних уровней спонтанной и индуцированной мутации для заданного набора генов [41]. Значение DD, использованное до выхода отчета НКДАР ООН от 1993 г., было равно 1 Гр (для хронического воздействия излучения с низкой ЛПЭ) и полностью основывалось на данных по спонтанным и индуцированным уровням рецессивных мутаций, полученных для семи генов мышей.

В дальнейшем достижения теоретических и экспериментальных исследований в области генетики человека позволили провести более точную оценку генетических рисков. В 2007 г. для пересмотренных оценок среднего уровня спонтанных мутаций, равного $(2,95 \pm 0,64) \times 10^{-6} \text{ ген}^{-1}$ поколение⁻¹ для генов человека, и для среднего уровня индуцированных мутаций, равного $(0,36 \pm 0,10) \times 10^{-5} \text{ ген}^{-1}$ Гр⁻¹ для генов мыши, новое значение удваивающей дозы стало $0,82 \pm 0,29$ Гр. Так как эта оценка мало отличалась от используемой ранее, чтобы избежать ненужной неточности, было предложено и далее использовать оценку DD для человека, равную 1 Гр при малой мощности дозы, отметив, что она изменена концептуально (т.е. с использованием данных по человеку для спонтанного и данных по мыши для индуцированного уровня) и подкреплена большим объемом данных, чем это было ранее [41, 42].

Положение, что доза, удваивающая спонтанные мутации у человека, находится в пределах 0,1–1 Зв, означает, что допустимые дозы облучения должны быть на уровне, вызывающем незначительное увеличение скорости возникновения мутаций у людей, которые ведут радиационно-опасные работы [16]. Основным принципом в международных рекомендациях по защите человека от облучения с 1990 г. является принцип снижения рисков стохастических эффектов до разумно достижимых уровней.

Получение новых доказательств о том, что большие многолокусные делеции генома составляют доминирующий класс радиационно-индуцированных мутаций, дало основания полагать, что только часть этих событий мультигенной утраты будет совместима с развитием зародыша/плода и живым рождением, и основные неблагоприятные генетические эффекты у человека, скорее всего, принимают форму мультисистемных аномалий развития, а не заболеваний, связанных с дефектом одного гена [41]. В связи с этим МКРЗ в 2007 г. пересмотрела ряд значений взвешивающих коэффициентов, существенно

снизив взвешивающий коэффициент для гонад в оценке эффективной дозы облучения до 0,08, и предложила оценивать экспрессию генетических рисков только до второго поколения. Однако Комиссия подчеркивает, что это снижение величины взвешивающего коэффициента для гонад не дает основания для допущения увеличения уровня контролируемого облучения гонад.

Согласно современным представлениям, как для радиационно-индуцированного рака, так и для наследственных заболеваний, вероятность развития такого эффекта, но не его тяжесть, зависит от дозы. Общее предположение радиационной защиты состоит в том, что риск таких стохастических эффектов в диапазоне малых доз линейно зависит от дозы, а порог дозы при этом отсутствует (линейная беспороговая модель) [38, 42, 43]. Предполагая линейный характер зависимости эффекта от дозы в области малых доз, суммарный вред, обусловленный избыточными случаями рака и наследуемых эффектов, сохранен МКРЗ неизменным и равен приблизительно 5% на 3в [41]. Наиболее значительное изменение в сравнении с прежней оценкой состоит в 6–8-кратном снижении коэффициента номинального риска для наследственных эффектов: в настоящее время коэффициенты вероятности развития наследственных заболеваний в двух первых поколениях с учетом радиационного вреда равны $0,2 \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ для населения в целом и $0,1 \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$ для взрослых работников.

Было также отмечено, что почти все хронические заболевания имеют генетическую компоненту, но, поскольку большая часть их является мультигенной и многофакторной, мутационная компонента (т.е. связанность этих заболеваний с нарушением уровня мутации) мала, так что хронические заболевания дают минимальный ответ на радиационно-индуцированный рост уровня мутаций. Тем не менее, хронические многофакторные заболевания были включены в современную оценку наследственных рисков с разработкой методов оценки репрезентативности их частоты к повышению уровня мутаций (например, многофакторная пороговая модель).

В отношении эпигенетических процессов, контрастирующих с хорошо известной радиобиологической концепцией прямого повреждения ДНК, система радиационной защиты [41, 42] констатирует неопределенность их вклада в соотношение «Доза – эффект» и полагает, что к настоящему времени невозможно убедительно обобщить данные по этим процессам, чтобы вынести суждения, необходимые для радиационной защиты.

В итоге, несмотря на то, что прямых доказательств существования радиационного риска наследственных заболеваний у человека не имеется, МКРЗ, учитывая достаточно убедительные экспериментальные наблюдения, для исключения возможной недооценки признала необходимым оставить риск наследственных эффектов в своей системе радиационной защиты.

Перспективные направления изучения наследуемых радиационных эффектов

В Публикации 103 МКРЗ [41] выделены три равнозначных элемента, на которых основана разработка системы радиационной защиты: дозиметрия, экспериментальные исследования (радиобиология) и эпидемиология.

С целью улучшения дозиметрической составляющей расчета оценок наследственных рисков необходимо продолжение работ по моделированию геометрии внешнего облучения, биокинетики поступления и удержания в организме инкорпорированных радионуклидов. МКРЗ признает недостатки точности дозиметрических моделей и констатирует, что неопределенности оценок доз внутреннего облучения, включая биокинетику радионуклидов, превышают неопределенности оценок при внешнем облучении. В то же время снижение гонадного риска и его окончательное значение зависят от поступления новой информации и пересмотра подходов к оценке рисков наследственных заболеваний [41].

В отношении экспериментальных исследований дальнейшему анализу подлежат цитогенетические и молекулярно-генетические радиационно-индуцированные изменения с определением зависимости «доза – эффект» для сценариев как внешнего, так и внутреннего облучения. Прояснения требуют вопросы биотрансформации некоторых радионуклидов, радиочувствительности ДНК мыши и человека, генотоксических эффектов малых доз радиации. Как в экспериментальной среде, так и среди облученных лиц существует потребность в исследованиях специфических маркеров повреждения ДНК как функции низкой дозы ионизирующего излучения, используемых в дальнейшем для количественной оценки уровней облучения; в определении механизмов нарушения репарации радиационно-индуцированных геномных повреждений. Невыясненным вопросом в молекулярно-генетических исследованиях остается наследование предрасположенности к неоплазмам потомков лиц с радиационно-индуцированным раком. Важным для оценки риска наследуемых пострадиационных последствий является продолжение исследований немиссенных эффектов и эпигенетических процессов в экспериментальных условиях и среди потомков облученных лиц. Имеющиеся знания о роли индуцированной геномной нестабильности, эффекта свидетеля и адаптивного отклика в развитии радиационно-индуцированных биологических эффектов недостаточно хорошо проработаны для целей радиационной защиты [41].

В качестве перспективных направлений в эпидемиологических исследованиях можно рассматривать: 1) поиски наследуемых эффектов среди потомков, прекоцептивно облученных в результате аварийного воздействия радионуклидов на АЭС «Фукусима-1», дальнейший мониторинг здоровья потомков ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и потомков лиц, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях; 2) продолжение наблюдения когорты потомков жертв атомной бомбардировки в течение следующих 20 лет важно для уточнения оценки рисков наследуемых эффектов [30]; 3) оценка неблагоприятных исходов беременности и родов, а также психофизического развития и соматического здоровья потомков лиц, перенесших терапевтическое облучение и подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в производственных условиях с опорой на индивидуальные оценки доз; 4) генетические последствия медицинского радиационного воздействия лиц, подвергшихся компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, интервенционному радиологическому вмешательству и др.

Согласно планам Комитета по биологическим эффектам ионизирующей радиации (BEIR) [42], для последующего изучения радиационных эффектов, в том числе наследуемых, необходима организация всемирных консорциумов для регистрации технических данных и полученных пациентами доз от лучевой терапии, рентгеновских и изотопных методов визуализации с использованием единого подхода в сборе данных. В качестве примеров исследований, которые могут привести новые и/или более качественные данные, M.P. Little et al. приводят более обширные исследования смертности, низкого веса при рождении и других неблагоприятных исходов беременности у потомков облученных отцов, т.к. доступные данные скудны [57].

В связи с этим представляют интерес дальнейшие исследования среди потомков работников ПО «Маяк», когорты персонала которого насчитывает более 30 тыс. работников 1948–2015 гг. найма. Отличительными особенностями когорты работников ПО «Маяк» от других когорт в мире являются: длительный период наблюдения, сопоставимый с данными японского Фонда исследований радиационных эффектов (RERF) у жертв атомных бомбардировок и их потомков, но характеризующий пролонгированное радиационное воздействие как внешнего, так и внутреннего облучения в дозах, иногда превышавших предельно допустимые из-за несовершенства средств индивидуальной защиты в период становления технологического процесса; детальные сведения о профмаршруте и измеренные индивидуальные дозы персонала; высокая доля женского персонала (25%), подвергшегося действию ионизирующего излучения в репродуктивном возрасте; единое медицинское обеспечение для работников предприятия и населения закрытого административно-территориального образования, близлежащего к ПО «Маяк». Всё это позволяет рассматривать когорту потомков работников ПО «Маяк» в качестве одной из наиболее показательных в мире для оценки наследуемых эффектов.

Заключение

Краткое рассмотрение литературных источников по вопросам наследуемых эффектов показало, что при всем многообразии генотоксикантов вопрос пострадиационных наследуемых эффектов является наиболее разработанным. Несмотря на отсутствие в настоящее время прямых подтверждений наследственных радиационных эффектов среди людей, учитывая бесспорные доказательства в экспериментальных исследованиях, международная система радиационной безопасности продолжает разработку новых подходов к оценке генетических рисков радиации у человека.

Литература

1. Большая медицинская энциклопедия: [В 30-ти т. / АМН СССР]. Гл. ред. Б.В. Петровский. – 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия. – 1981. – Т. 16. – 512 с.
2. Дёмина, Э.А. Радиационная цитогенетика. Русско-английский словарь-справочник [Справочное издание] / Э.А. Дёмина [и др.]. – К.: Здоров'я, 2009. – 368 с.
3. Brandão Pde T., Gomes-Filho I.S., Cruz S.S., et al. Can periodontal infection induce genotoxic effects? Acta Odontol Scand. 2015; 73(3): 219-25.
4. Poplawski T., Chojnacki C., Czubatka A., et al. Helicobacter pylori infection and antioxidants can modulate the genotoxic

- effects of heterocyclic amines in gastric mucosa cells. *Mol Biol Rep.* 2013; 40(8): 5205-12.
5. Бекиш, В.Я. Механизмы генотоксических эффектов в соматических и генеративных клетках хозяина при гельминтозах / В.Я. Бекиш, О.-Я.Л. Бекиш // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 73-79.
 6. Morkunas V., Gabryte E., Vengris M., et al. DNA Damage in Bone Marrow Cells Induced by Femtosecond and Nanosecond Ultraviolet Laser Pulses. *Photomed Laser Surg.* 2015; 33(12):585-91.
 7. Zhang A., Jia A., Park M., et al. Genotoxicity assay and potential byproduct identification during different UV-based water treatment processes. *Chemosphere.* 2018; 217:176-182.
 8. Linschooten J.O., Verhofstad N., Gutzkow K., et al. Paternal lifestyle as a potential source of germline mutations transmitted to offspring. *FASEB J.* 2013; 27(7):2873-9.
 9. Beal M.A., Yauk C.L., Marchetti F. From sperm to offspring: Assessing the heritable genetic consequences of paternal smoking and potential public health impacts. *Mutat Res.* 2017 Jul; 773:26-50.
 10. Kong A., Frigge M.L., Masson G., et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature.* 2012 Aug 23; 488(7412):471-5.
 11. Wong W.S., Solomon B.D., Bodian D.L., et al. New observations on maternal age effect on germline de novo mutations. *Nat Commun.* 2016 Jan 19; 7: 10486.
 12. Абишев, С.К. Химические мутагены и генетическая токсикология / С.К. Абишев // Природа. – 2012. – № 10 (1166). – С. 39-46.
 13. Минина, В.И. Спонтанные и индуцированные химическими мутагенами хромосомные aberrации и генетический полиморфизм / В.И. Минина // Медицинская генетика. – 2011. – № 9. – С. 11-19.
 14. Villarini M., Gianfredi V., Levorato S., et al. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Mutat Res.* 2016; 770(Pt A):35-45.
 15. Little J.L., Cleven C.D., Brown S.D. Identification of «known unknowns» utilizing accurate mass data and chemical abstracts service databases. *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* 2011; 22(2):348-59.
 16. Ильин, Л.А. Радиационная гигиена: учебник / Л.А. Ильин, И.П. Коренков, Б.Я. Наркевич. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 416 с.
 17. Ярмоненко, С.П. Радиобиология человека и животных. Учеб. пособие / С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон. – М.: Высшая школа, 2004. – 549 с.
 18. Linet M.S., Kazzi Z., Paulson J.A. Pediatric Considerations Before, During, and After Radiological or Nuclear Emergencies. Technical Report. *Pediatrics.* 2018; 142(6):e20183001: 1-20.
 19. Глазко, Т.Т. Популяционно-генетические последствия экологических катастроф на примере Чернобыльской аварии / Т.Т. Глазко, Н.П. Архипов, В.И. Глазко. – М.: ФГОУВПО РГАУ–МСХА им. К.А. Тимирязева, 2008. – 556 с.
 20. Литтл, Д.Б. Немишенные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям / Д.Б. Литтл // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2007. – Т.47, № 3. – С. 262-272.
 21. Цыб, А.Ф. Радиация и патология: учебное пособие / А.Ф. Цыб [и др.]. – М.: Высшая школа, 2005. – 341 с.
 22. Бударков, В.А. Аномалии развития у потомков кур, подвергнутых хроническому воздействию ¹³¹I / В.А. Бударков // Сельскохозяйственная биология. – 2015. – Т. 50. № 2. – С. 225-236.
 23. Нефёдов, И.Ю. Наследственные последствия облучения обоих родителей (экспериментальное исследование на крысах линии Вистар): автореф. дисс. ... д-ра биол. наук / И.Ю. Нефёдов. – Обнинск, 1998. – 52 с.
 24. Asakawa J., Kamiguchi Y., Kamiya K., Nakamura N. Mutagenic effects of ionizing radiation on immature rat oocytes. *Radiat. Res.* 2014; 182(4):430-4.
 25. Бычковская, И.Б. Немутагенные немишенные радиационные эффекты. Наследуемое снижение жизнеспособности клеток, индуцированное лучевыми воздействиями в малых дозах / И.Б. Бычковская // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 246-258.
 26. Воробцова, И.Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенности к канцерогенезу / И.Е. Воробцова // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 4. – С. 490-493.
 27. Фоменко, Л.А. Геномная нестабильность, выявляемая микроядерным тестом, у потомства F1-поколения мышей, подвергнутых воздействию ионизирующей радиации / Л.А. Фоменко, М.Г. Ломаева, В.Г. Безлепкин, А.И. Газиев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2006. – Т. 46. № 4. – С. 431-435.
 28. Аклеев, А.В. Адаптивный ответ у потомков первого поколения, родители которых подверглись хроническому облучению / А.В. Аклеев, А.В. Алещенко, В.Я. Готлиб, О.В. Кудряшова, Л.П. Семенова, А.М. Серебряный, О.И. Худякова, И.И. Пелевина // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2007. – Т.47, №5. – С. 550-557.
 29. Neel J.V., Schull W.J. The Children of Atomic Bomb Survivors: A Genetic Study. Washington, D.C.: National Academy Press; с 1991. 518 p.
 30. Ozasa K., Grant E.J., Kodama K. Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring. *J. Epidemiol.* 2018; 28(4):162-169.
 31. Nakamura N. Genetic effects of radiation in atomic-bomb survivors and their children: past, present and future. *J Radiat Res (Tokyo).* 2006; 47 (Suppl B): B67–B73.
 32. Окладникова, Н.Д. Цитогенетическая характеристика соматических клеток у первого поколения облученных людей / Н.Д. Окладникова, Л.Е. Бурак, Н.Н. Дудченко // Вопросы радиационной безопасности. – 2005. – № 1 (37). – С. 45-48.
 33. Русинова, Г.Г. Изучение нестабильности генома потомков в семьях работников ПО «Маяк»: минисателлит СЕВ1 / Г.Г. Русинова, И.В. Глазкова, Т.В. Азизова, С.В. Осовец, Н.С. Вязовская // Генетика. – 2014. – Т. 50, № 11. – С. 1354-1362.
 34. Тельнов, В.И. Распределение генетических маркеров у потомков облученных людей / В.И. Тельнов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2008. – Т. 48, № 5. – С. 545-552.
 35. Fucic A., Aghajanyan A., Druzhinin V., Minina V., Neronova E. Follow-up studies on genome damage in children after Chernobyl nuclear power plant accident. *Arch Toxicol.* 2016 Sep; 90(9):2147-2159.
 36. Апсаликов, К.Н. Анализ и ретроспективная оценка результатов цитогенетических обследований населения Казахстана, подвергавшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, и их потомков / К.Н. Апсаликов, Т.Ж. Мулдагалеев, Т.И. Белихина, З.А. Танатова, Л.Б. Кенжина // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2013. – № 1 (9). – С. 42-49.
 37. Безлепкин, В.Г. Отдаленные и трансгенерационные молекулярно-генетические эффекты пролонгированного воздействия ионизирующей радиации у работников предприятия ядерной промышленности / В.Г. Безлепкин, Е.Н. Кириллова, М.Л. Захарова, О.С. Павлова, М.Г. Ломаева, Л.А. Фоменко, В.Н. Антипова, А.И. Газиев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 20-32.

38. Ильин, Л.А. Актуальная радиобиология: курс лекций / Л.А. Ильин, Л.М. Рождественский, А.Н. Котеров, Н.М. Борисов. – М.: Издательский дом МЭИ, 2015. – 240 с.
39. Котеров, А.Н. Новые факты об отсутствии индукции нестабильности генома при малых дозах радиации с низкой ЛПЭ и соответствующие выводы о пороге эффекта в сообщении НКДАР-2012 / А.Н. Котеров // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2014. – Т.54, № 3. – С. 309-312.
40. Dubrova, Yu. E. Mutation induction in the mouse and human germline. Russian Journal of Genetics, 2016, Vol. 52, N 1, pp. 17-28.
41. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер с англ. / Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. – М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. – 344 с.
42. NRC. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation (Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, BEIR VII – Phase 2). National Research Council, National Academy Press, Washington D.C., с 2006. 424 p.
43. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2013 Report. Volume II. Scientific annex B: Effects of radiation exposure of children. New York, 2013. 284 p.
44. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventeenth Report: Further consideration of the incidence of cancers around the nuclear installations at Sellafield and Dounreay. Public Health England, 2016. 284 p.
45. Шалагинов, С.А. Особенности расселения потомков первого поколения облученного на реке Теча населения / С.А. Шалагинов, Л.Ю. Крестинина, Н.В. Старцев, А.В. Аклеев // Радиационная гигиена. – 2017. – Т. 10. № 2. – С. 6-15.
46. Grant E.J., Furukawa K., Sakata R., Sugiyama H., Sadakane A., Takahashi I., Utada M., Shimizu Y., Ozasa K. Risk of Death among Children of Atomic Bomb Survivors after 62 Years of Follow-up: A Cohort Study. Lancet Oncol 2015; 16(13):1316-23.
47. Tatsukawa Y., Cologne J.B., Hsu W.L., Yamada M., Ohishi W., Hida A., Furukawa K., Takahashi N., Nakamura N., Suyama A., Ozasa K., Akahoshi M., Fujiwara S., Shore R. Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study. J. Radiol Prot. 2013;33(2):281-93.
48. Signorello L.B., Mulvihill J.J., Green D.M., Munro H.M., Stovall M., Weathers R.E., Mertens A.C., Whitton J.A., Robison L.L., Boice J.D.Jr. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. J. Clin. Oncol. 2012; 30(3): 239–245.
49. Winther J.F., Olsen J.H., Wu H., Shyr Y., Mulvihill J.J., Stovall M., Nielsen A., Schmiegelow M., Boice J.D.Jr. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. J Clin Oncol. 2012 Jan 1; 30 (1):27-33.
50. Petrushkina N.P., Okatenko P.V., Kabirova N.R., Koshurnikova N.A. The frequency of Down's syndrome in the city of Ozyorsk located near the nuclear complex "Mayak". Proceedings of 10th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA-10) "Harmonization of radiation, human life and the ecosystem"; 2000 May 14-19; Hiroshima, Japan: Hiroshima; 2000. P. 63.
51. Соснина, С.Ф. Показатели мертворождаемости и младенческой смертности в когорте жителей города Озёрска / С.Ф. Соснина, Е.П. Фомин, П.В. Окатенко, Н.А. Кошурникова // Вопросы радиационной безопасности. – 2014. – №2. – С.68-76.
52. Балева, Л.С. Особенности задержки психического развития (ЗПР) детей, рожденных от облученных родителей / Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, И.Ю. Юров, В.С. Сухоруков, Н.М. Карахан // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 223-224.
53. Дударева, Ю.А. Оценка состояния щитовидной железы у женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия, и их потомков в двух поколениях / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева // Экология человека. – 2015. – № 10. – С. 9-13.
54. Pastukhova E.I., Shalaginov S.A., Akleyev A.V. Secondary sex ratio in population of radiocontaminated areas of Chelyabinsk oblast. J. Issues of Radiation Safety. 2011; 4: 28-37.
55. Евтушенко, Н.Н. Физическое развитие детей первого года жизни, родители которых подвергались хроническому радиационному воздействию / Н.Н. Евтушенко, Д.К. Волосников, А.В. Аклеев // Педиатрия. – 2010. – Т. 89. – № 6. – С. 52-57.
56. Соснина, С.Ф. Физическое развитие новорожденных детей работниц радиационно-опасного производства / С.Ф. Соснина, П.В. Окатенко // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – №3 (64). – С. 14-20.
57. Little M.P., Goodhead D.T., Bridges B.A., Bouffler S.D. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. Mutat Res. 2013 Jul-Sep; 753(1):50-67.
58. Ермалицкий, А.П. Развитие современной системы защиты гонад и плода в международных рекомендациях (МКРЗ) и отечественных нормах радиационной безопасности / А.П. Ермалицкий, А.М. Лягинская // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012, Т. 57, №4. – С. 5-12.

Поступила: 11.03.2019 г.

Соснина Светлана Фаридовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории радиационной эпидемиологии, Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России. **Адрес для переписки:** 456780, Россия, Озёрск, Челябинская область, Озёрское шоссе, 19; E-mail: sosnina@subi.su

Сокольников Михаил Эдуардович – заведующий отделом эпидемиологии, доктор медицинских наук, Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озёрск, Россия

Для цитирования: Соснина С.Ф., Сокольников М.Э. Наследуемые эффекты у потомков, связанные с вредным воздействием на родителей (Обзор литературы) // Радиационная гигиена. – 2019. – Т. 12, № 3 – С. 84-95. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-3-84-95

Heritable effects in offspring associated with harmful exposure to parents (Literature review)

Svetlana F. Sosnina, Mikhail E. Sokolnikov

Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ozyorsk, Russia

A review of literature data regarding the heritable effects in offspring due to parents' contact with mutagenic risk factors is presented. Studies on various factors of adverse effects on the hereditary apparatus, including chemical, infectious, physical and biological, are considered. The influence of smoking and parents' age on the occurrence of de novo mutations is shown. Particular attention is paid to the review of publications on the role of the radiation factor in the genesis of hereditary disorders in offspring. Development stages of radiation genetics, the evolution of conception about radiation harm are described. The results of experimental, cytogenetic, molecular genetic, epidemiological studies analyzing the contribution of parental exposure to inherited pathology in progeny are presented. Special attention is paid to the "untargeted" effects of radiation and studies which prove the possibility of transgenerative transmission of genome instability are presented. The special contribution of studies on the cohort of atomic bomb victims offspring in Hiroshima and Nagasaki, which is considered as the main scientific platform for radiation risk assessment, is noted. There are articles about the offspring of persons who underwent therapeutic exposure, who had professional contact with ionizing radiation, who were exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident, nuclear weapons tests at the Semipalatinsk test site, chronic radiation in the radioactively contaminated territory of the Techa river, areas with naturally increased radioactivity. As a result, it was noted that, despite numerous confirmations of radiation-induced effects in offspring obtained within experimental and molecular genetic studies, the results of epidemiological studies remain controversial. Possible reasons for these discrepancies are considered. An idea of views evolution regarding heritable effects in the international system of radiation safety is given. A new approach of the International Commission on Radiological Protection to heritable effects is described; the dynamics of tissue weighting factors for gonads in the assessment of effective radiation dose is shown. Methods for evaluating heritable effects are presented: the direct method and the doubling dose method. Attention is focused on the uncertainties that remain in the modern assessment of radiation genetic damage. The necessity of further study of radiation-induced heritable effects is shown. The perspective directions of studying the heritable effects are considered. The possibility of the analysis of heritable effects is described using the example of a cohort of the Mayak Production Association workers' offspring – the country's first nuclear industry enterprise.

Key words: heritable effects, mutation, radiation, offspring of exposed persons, preconceptual parental exposure, PA "Mayak"

References

1. Big medical encyclopedia: [in 30 issues / Academy of medical sciences of the USSR]. Chief editor B.V. Petrovskiy. 3d ed. Moscow, Soviet encyclopedia, 1981, Vol. 16, 512 p. (in Russian).
2. Dyomina E.A. Radiation cytogenetics. Russian-English dictionary [Reference book]. Kiev, Zdorovya = Health, 2009, 368 p. (in Russian).
3. Brand o Pde T., Gomes-Filho I.S., Cruz S.S., et al. Can periodontal infection induce genotoxic effects? Acta Odontol Scand. 2015; 73(3): 219-25.
4. Poplawski T., Chojnacki C., Czubatka A., et al. Helicobacter pylori infection and antioxidants can modulate the genotoxic effects of heterocyclic amines in gastric mucosa cells. Mol Biol Rep. 2013; 40(8): 5205-12.
5. Bekish V.Ya. Bekish O.-Ya.L. Mechanisms of the genotoxic effects in the somatic and generative cells of the host with helminthiasis. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Newsletter of the Vitebsk state medical university. 2005; 4(4): 73-79. (in Russian).
6. Morkunas V., Gabryte E., Vengris M., et al. DNA Damage in Bone Marrow Cells Induced by Femtosecond and Nanosecond Ultraviolet Laser Pulses. Photomed Laser Surg. 2015; 33(12):585-91.
7. Zhang A., Jia A., Park M., et al. Genotoxicity assay and potential byproduct identification during different UV-based water treatment processes. Chemosphere. 2018; 217:176-182.
8. Linschooten J.O., Verhofstad N., Gutzkow K., et al. Paternal lifestyle as a potential source of germline mutations transmitted to offspring. FASEB J. 2013; 27(7):2873-9.
9. Beal M.A., Yauk C.L., Marchetti F. From sperm to offspring: Assessing the heritable genetic consequences of paternal smoking and potential public health impacts. Mutat Res. 2017 Jul; 773:26-50.
10. Kong A., Frigge M.L., Masson G., et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. Nature. 2012 Aug 23; 488(7412):471-5.
11. Wong W.S., Solomon B.D., Bodian D.L., et al. New observations on maternal age effect on germline de novo mutations. Nat Commun. 2016 Jan 19; 7: 10486.
12. Abilev S.K. Chemical mutagens and genetic toxicology. Priroda = Nature. 2012; 10 (1166): 39-46 (in Russian).
13. Minina V.I. Spontaneous and chemical mutagen-induced chromosome aberrations and genetic polymorphism. Meditsinskaya genetika = Medical genetics. 2011; 9: 11-9 (in Russian).
14. Villarini M., Gianfredi V., Levorato S., et al. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic

Svetlana F. Sosnina

Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Address for correspondence: Ozerskoe shosse, 19, Ozersk, 456780, Chelyabinsk oblast, Russia; E-mail: sosnina@subi.su

- damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Mutat Res.* 2016; 770 (Pt A):35-45.
15. Little J.L., Cleven C.D., Brown S.D. Identification of «known unknowns» utilizing accurate mass data and chemical abstracts service databases. *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* 2011; 22(2):348-59.
 16. Ilyin L.A., Korenkov I.P., Narkevich B.Ya. Radiation hygiene: a handbook. 5th ed. Reworked and enhanced. Moscow, GEOTAR-Media. 2017, 416 p. (in Russian).
 17. Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. Radiobiology of the human and animals. A handbook. Moscow: Vysshaya shkola = High school. 2004, 549 p. (in Russian).
 18. Linet M.S., Kazzi Z., Paulson J.A. Pediatric Considerations Before, During, and After Radiological or Nuclear Emergencies. Technical Report. *Pediatrics.* 2018; 142(6):e20183001: 1-20.
 19. Glazko T.T., Arkhipov N.P., Glazko V.I. Population-genetic consequences of the ecological disasters on the examples of the Chernobyl NPP accident. Moscow, Moskovskaya sel'skokhozyaystvennaya akademiya = Moscow Agricultural Academy; 2008, 556 p. (in Russian).
 20. Littl D.B. Non-target effects of the ionizing exposure: conclusions related to the low-dose effects. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology.* 2007; 47(3): 262-272 (in Russian).
 21. Tsyb A.F., Budagov R.S., Zamulaeva I.A. Radiation and pathology: Study guide. Moscow, High School; 2005, 341 p. (in Russian).
 22. Budarkov V.A. Anomalies of the development of the progeny of the chicken chronically exposed to the ¹³¹I. *Selskokhozyaystvennaya biologiya = Agricultural biology.* 2015; 50(2): 225-236 (in Russian).
 23. Nefyodov I.Yu. Hereditary consequences of the exposure of both parents (experimental study on the Vistar line rats): abstract of PhD thesis. Obninsk, 1998, 52 p. (in Russian).
 24. Asakawa J., Kamiguchi Y., Kamiya K., Nakamura N. Mutagenic effects of ionizing radiation on immature rat oocytes. *Radiat. Res.* 2014; 182(4):430-4.
 25. Bychkovskaya I.B. Non-mutation non-target radiation effects. Inherited reduction of the viability of the cells induced by the low-dose radiation exposure. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology.* 2013; 53(3): 246-58 (in Russian).
 26. Vorobtsova I.E. Transgenerational transfer of the radiation-induced of the genome instability and cancerogenic aptitude. *Voprosy onkologii.* 2008; 54 (4): 490-93 (in Russian).
 27. Fomenko L.A., Lomaeva M.G., Bezlepkin V.G., Gaziev A.I. Genome instability determined by the microcell test for the progeny of the F1-generation of mice exposed to the ionizing exposure. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology.* 2006; 46(4): 431-35 (in Russian).
 28. Akleev A.B., Aleshchenko A.V., Gotlib V.Ya., Kudryashova O.V., Semenova L.P., Serebryanny A.M., Khudyakova O.I., Pelevina I.I. Adaptive response of the first generation progeny with parents exposed to the chronic irradiation. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology.* 2007; 47(5): 550-7 (in Russian).
 29. Neel J.V., Schull W.J. The Children of Atomic Bomb Survivors: A Genetic Study. Washington, D.C.: National Academy Press; c 1991. 518 p.
 30. Ozasa K., Grant E.J., Kodama K. Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring. *J. Epidemiol.* 2018; 28(4):162-169.
 31. Nakamura N. Genetic effects of radiation in atomic-bomb survivors and their children: past, present and future. *J Radiat Res (Tokyo).* 2006; 47 (Suppl B): B67-B73.
 32. Okladnikova N.D., Burak L.E., Dudchenko N.N. Cytogenetic characteristic of the somatic cells of the first generation of the exposed people. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti = Issues of the radiation safety.* 2005; 1(37): 45-48 (in Russian).
 33. Rusinova G.G., Glazkova I.V., Azizova T.V., Osovets S.V., Vyazovskaya N.S. Survey of the genome instability of the progeny in the families of the workers of the PO "Mayak": minisatelite CEB1. *Genetika.* 2014; 50 (11): 1354-62 (in Russian).
 34. Telnov V.I. Distribution of the genetic markers of the progeny of the exposed people. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology.* 2008; 48 (5): 545-52 (in Russian).
 35. Fucic A., Aghajanyan A., Druzhinin V., Minina V., Neronova E. Follow-up studies on genome damage in children after Chernobyl nuclear power plant accident. *Arch Toxicol.* 2016 Sep; 90(9):2147-59.
 36. Apsalikov K.N., Muldagaliev T.G., Belikhina T.I., Tanatova Z.A., Kenzhina L.B. Analysis and retrospective assessment of the results of the cytogenetic surveys of the public in Kazakhstan exposed by radiation due to the nuclear weapon tests on the Semipalatinsk range and their progeny. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatelnosti = Medico-biological problems of the vital activities.* 2013; 1 (9): 42-49 (in Russian)., 2013, Vol. 1(9), pp. 42-49.
 37. Bezlepkin V.G., Kirillova E.N., Zakharova M.L., Pavlova O.S., Lomaeva M.G., Fomenko L.A., Antipova V.N., Gaziev A.I. Distant and transgenerational molecular-genetic effects of the prolong exposure by the ionizing radiation of the workers of the nuclear facilities. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology.* 2011; 51(1): 20-32 (in Russian).
 38. Ilyin L.A., Rozhdestvenskiy L.M., Koterov A.N., Borisov N.M. Actual radiobiology: a course of lectures. Moscow, Publisher house MEI. 2015, 240 p. (in Russian).
 39. Koterov A.N. Novel facts of the absence of the induction of the genome instability from the low doses of low LET and the corresponding conclusions on the threshold effect in the UNSCEAR 2012 report. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology.* 2014; 54(3): 309-12 (in Russian).
 40. Dubrova Yu. E. Mutation induction in the mouse and human germline. *Russian Journal of Genetics,* 2016, Vol. 52, N 1, pp. 17-28.
 41. ICRP Publication 103. Ed. By M.F. Kiselev and N.K. Shandala. Moscow, OOO PKF "Alana", 2009, 344 p. (in Russian).
 42. NRC. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation (Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, BEIR VII – Phase 2). National Research Council, National Academy Press, Washington D.C., c 2006. 424 p.
 43. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2013 Report. Volume II. Scientific annex B: Effects of radiation exposure of children. New York, 2013. 284 p.
 44. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventeenth Report: Further consideration of the incidence of cancers around the nuclear installations at Sellafield and Dounreay. Public Health England, 2016. 284 p.
 45. Shalaginov S.A., Krestinina L.Yu., Startsev N.V., Akleyev A.V. Features of the resettlement of the progeny of the first generation of the public exposed on Techa river. *Radiatsionnaya gygiena = Radiation hygiene.* 2017; 10(2):6–15. (In Russian).
 46. Grant E.J., Furukawa K., Sakata R., Sugiyama H., Sadakane A., Takahashi I., Utada M., Shimizu Y., Ozasa K. Risk of Death among Children of Atomic Bomb Survivors after 62 Years of Follow-up: A Cohort Study. *Lancet Oncol* 2015; 16(13):1316-23.
 47. Tatsukawa Y., Cologne J.B., Hsu W.L., Yamada M., Ohishi W., Hida A., Furukawa K., Takahashi N., Nakamura N., Suyama A., Ozasa K., Akahoshi M., Fujiwara S., Shore R. Radiation risk of individual multifactorial diseases in off-

- spring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study. *J. Radiol Prot.* 2013; 33(2):281-93.
48. Signorello L.B., Mulvihill J.J., Green D.M., Munro H.M., Stovall M., Weathers R.E., Mertens A.C., Whitton J.A., Robison L.L., Boice J.D.Jr. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(3): 239–245.
 49. Winther J.F., Olsen J.H., Wu H., Shyr Y., Mulvihill J.J., Stovall M., Nielsen A., Schmiegelow M., Boice J.D.Jr. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 1; 30(1):27-33.
 50. Petrushkina N.P., Okatenko P.V., Kabirova N.R., Koshurnikova N.A. The frequency of Down's syndrome in the city of Ozyorsk located near the nuclear complex "Mayak". Proceedings of 10th International Congress of the International Radiation Protection Association (IRPA-10) «Harmonization of radiation, human life and the ecosystem»; 2000 May 14-19; Hiroshima, Japan: Hiroshima; 2000. P. 63.
 51. Sosnina S.F., Fomin E.P., Okatenko P.V., Koshurnikova N.A. Indexes of mortality and infant mortality in the cohort of the inhabitants of the Ozersk city. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti = Issues of the radiation safety.* 2014; 2: 68-76 (in Russian).
 52. Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yurov I.Yu., Sukhorukov V.S., Karakhan N.M. Features of the retardation of the children of the exposed parents. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russians newsletter of perinatology and pediatry.* 2017; 62 (4): 223-224 (in Russian).
 53. Dudareva Yu.A., Gureva V.A. Assessment of the thyroid condition of the women from the radiation zone and their progeny in two generations. *Ekologiya cheloveka = Ecology of the human.* 2015; 10: 9-13 (in Russian).
 54. Pastukhova E.I., Shalaginov S.A., Akleyev A.V. Secondary sex ratio in population of radiocontaminated areas of Chelyabinsk oblast. *J. Issues of Radiation Safety.* 2011; 4: 28-37.
 55. Evtushenko N.N., Volosnikov D.K., Akleev A.V. Physical development of the children of the first year of life, with the parents exposed to the chronic radiation exposure. *Pediatriya = Pediatrics.* 2010; 89(6): 52-57 (in Russian).
 56. Sosnina S.F., Okatenko P.V. Physical development of the newborn children of the female workers of the radiation-hazardous facilities. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Prophylactic and clinical medicine.* 2017; 3(64): 14–20 (in Russian).
 57. Little M.P., Goodhead D.T., Bridges B.A., Bouffler S.D. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat Res.* 2013 Jul-Sep; 753(1):50-67.
 58. Ermalitskiy A.P., Lyaginskaya A.M. Development of the modern system of the protection of the gonads and fetus in the international recommendations (ICRP) and Russian norms of the radiation safety. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical radiology and radiation safety.* 2012; 57(4): 5-12.

Received: March 11, 2019

For correspondence: Svetlana F. Sosnina – Candidate of Medical Sciences, researcher of the radiation epidemiology laboratory, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Ozerskoe shosse, 19, Ozersk, 456780, Chelyabinsk oblast, Russia; E-mail: sosnina@subi.su)

Mikhail E. Sokolnikov – Head of the epidemiology department, Doctor of Medical Sciences, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia of Russia, Ozersk, Russia

For citation: Sosnina S.F., Sokolnikov M.E. Heritable effects in offspring associated with harmful exposure to parents (Literature review). Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene, 2019, Vol. 12, No. 3, pp. 84-95. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-3-84-95