

Д.С. Ослина, В.Л. Рыбкина, Т.В. Азизова
**ПЕРЕДАЧА РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ
ГЕНОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ
ОТ ОБЛУЧЕННЫХ РОДИТЕЛЕЙ ПОТОМКАМ**

Южно-Уральский институт биофизики, Россия, Челябинская область, Озерск

Контактное лицо: Ослина Дарья Сергеевна, e-mail: clinic@subi.su, oslina@subi.su

РЕФЕРАТ

Рассмотрен вопрос о передаче радиационно-индуцированной геномной нестабильности от облученных родителей их потомкам. Представлены результаты экспериментов на облученных животных и исследований геномной нестабильности у потомков людей, подвергшихся облучению во время радиационных аварий, профессиональной деятельности или терапевтического облучения. Исследования позволили выявить нарушения, свидетельствующие о передаче генетической нестабильности от облученных родителей потомкам на клеточном, хромосомном и молекулярно-генетическом уровне. Рассмотрены возможные механизмы передачи геномной нестабильности в ряду поколений. Ионизирующее излучение в высоких дозах может вызывать повреждения ДНК, изменения паттернов метилирования и экспрессии малых РНК у облученных животных и их потомков, что приводит к накоплению мутаций, геномным перестановкам и дестабилизации генома. Наиболее вероятным кандидатом на роль переносчика трансгенерационной информации являются малые РНК (miRNA, piRNA, nsRNA), которые могут связываться с определенными генами-мишенями и вносить изменения в структуру хроматина, влияя на экспрессию соответствующих генов.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, трансгенерационные эффекты, ионизирующее излучение, генетические эффекты, эпигенетические эффекты, метилирование, гистоны, некодирующие РНК

Для цитирования: Ослина Д.С., Рыбкина В.Л., Азизова Т.В. Передача радиационно-индуцированной геномной нестабильности от облученных родителей потомкам // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 10–18. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-10-18

Transmission of Radiation-Induced Genome Instability from Irradiated Parents to their Offspring

D.S. Oslina, V.L. Rybkina, T.V. Azizova

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia

Contact person: Oslina Darja Sergeevna, e-mail: clinic@subi.su, oslina@subi.su

ABSTRACT

Numerous studies allow to suppose a transmission of radiation-induced genome instability from irradiated parents to their offspring on cell, chromosome and molecular genetic level. This review focuses on transmission of radiation-induced genome instability from irradiated parents to their offspring. Data of genome instability in animal experiments and in offspring of occupationally exposed human or human exposed in a radiation accident, and in offspring of parents exposed to radiotherapy are reviewed. The possible mechanisms of lineage transmission of genome instability are discussed. High dose irradiation can lead to DNA damage, changes in methylation patterns and miRNAs expression in parents and their offspring and result in mutations, chromosome aberration and destabilization of genome. Non-coding RNAs (miRNA, piRNA, nsRNA) are supposed to contribute to transgenerational effects, since they can target genes, change chromatin structure and dysregulate gene expression.

Keywords: ionizing radiation, transgenerational effects, genetic effects, epigenetic effects

For citation: Oslina DS, Rybkina VL, Azizova TV. Transmission of Radiation-Induced Genome Instability from Irradiated Parents to their Offspring. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):10-18. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-10-18

Введение

Под радиационно-индуцированной нестабильностью генома подразумевают радиобиологический феномен, проявляющийся в том, что у необлученного потомства клеток, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, могут массово возникать *de novo* абберации хромосом и генетические мутации. Этот феномен был продемонстрирован в различных клеточных культурах (в эпителиальных клетках молочной железы человека и мыши, в культуре фибробластов, костного мозга, лимфобластных клетках и др.) и при различных видах облучения. Считается, что ионизирующее излучение дестабилизирует геном, инициируя каскад генетических событий (например, образование микроядер, повышение уровня точечных мутаций, возникновение небольших делеций/инсерций или довольно крупных перестановок), которые могут сохраняться в клеточной популяции в

течение длительного времени [1–3]. Ряд авторов, однако, предполагает, что радиационно-индуцированная генетическая нестабильность, вероятнее всего, возникает в культурах опухолевых или иммортализованных клеток, либо полученных от животных, имеющих предрасположенность к радиационно-индуцированному раку. Такие клетки не могут считаться нормальными, и возможно, имеют некую предрасположенность к генетической нестабильности [4]. Также нестабильность генома может быть вызвана и другими факторами внешней среды – ультрафиолетовым излучением, химическими реагентами, электромагнитным излучением, и поэтому данная клеточная реакция не является специфичной только для ионизирующего излучения [5].

Несмотря на то, что с генетической нестабильностью связывают такие явления как мутагенез, канцерогенез и преждевременное старение, некоторые авторы предпола-

гают, что это явление может оказаться необходимым, если не важнейшим, свойством живой природы, благодаря которому возможен эволюционный процесс. В общебиологическом смысле, нестабильность генома можно рассматривать как поиск новых вариантов адаптивного генотипа [6].

Вопрос о возможности передачи радиационно-индуцированной генетической нестабильности от облученных родителей необлученным потомкам актуален в радиобиологических исследованиях уже несколько десятилетий. Экспериментальные исследования на лабораторных животных, преимущественно на грызунах, продемонстрировали, что, по крайней мере, при высоких дозах облучения (более 1 Гр), в соматических клетках потомков облученных отцов наблюдаются как генетические, так и эпигенетические эффекты, которые нельзя объяснить наследованием простых мутаций по отцовской линии [7]. Выявление же трансгенерационных эффектов у человека сопряжено с определенными трудностями методического характера, в частности, с невозможностью сформировать полностью контролируемые однородные группы с точной дозиметрией, как это происходит в экспериментальных исследованиях на животных. Вероятнее всего, трансгенерационные эффекты имеют и временные ограничения, то есть могут проявляться только в том случае, когда родители были облучены незадолго до зачатия, а это достаточно редкое событие для человека [7]. Возможно, именно в этом кроется причина того, что до настоящего времени отсутствуют однозначные аргументы в пользу возникновения трансгенерационных эффектов у потомков людей, подвергшихся профессиональному облучению, острому облучению во время атомных бомбардировок, аварийных ситуаций или лучевой терапии. Какое-либо влияние облучения родителей на здоровье потомков на настоящий момент пока не доказано [8, 9]. Тем не менее, исследования трансгенерационных эффектов у человека вряд ли потеряют актуальность до тех пор, пока не будет получен однозначный ответ на вопрос, возникают ли наследуемые эффекты вследствие воздействия ионизирующего облучения, и как они сказываются на здоровье потомков.

1. Изучение трансгенерационной геномной нестабильности в эксперименте

Генетические и радиобиологические исследования, охватывающие несколько человеческих поколений, редко бывают возможны, поскольку данные о дедах и прадедах, как правило, неполные, а для изучения всего трех поколений необходимо не менее пятидесяти лет наблюдения. Еще чаще исследователи сталкиваются с проблемами этического свойства. В противовес этому, экспериментальные исследования на животных, которые содержатся в стандартных условиях, быстро становятся половозрелыми и быстро размножаются, более просты в исполнении.

В качестве модели при рассмотрении трансгенерационных эффектов у млекопитающих традиционно используются грызуны. Эксперименты на грызунах позволили выявить нарушения, свидетельствующие о передаче генетической нестабильности от облученных родителей потомкам на клеточном (нарушение пролиферации или апоптоз), хромосомном (хромосомные аберрации) и молекулярно-генетическом уровне (нарушение экспрессии, полиморфизм, точечные мутации) [10 – 14].

Особенно широкое распространение в исследованиях радиационно-индуцированной генетической нестабильности получил метод изучения полиморфизма минисателлитных фрагментов [11, 12]. Показано, что уровень нестабильности генома в соматических клетках потомков

облученных самок повышается, в отличие от потомков облученных самцов [13], что может быть обусловлено различной радиочувствительностью мужских и женских гамет [14]. Считается, что репарация ДНК мужских гамет затруднена по причине сверхкомпактной укладки генома этих клеток и отсутствия доступа ферментов репарации к поврежденной ДНК в составе хроматина. Интактная же система репарации в ооцитах способна репарировать повреждения ДНК даже в оплодотворившем яйцеклетку поврежденном сперматозоиде [15].

Радиационно-индуцированные мутации в локусе *ESTR* у мышей (некодирующие удлинённые простые tandemные повторы) изучались в значительном количестве работ и при различных условиях (разные дозы и мощности дозы, плотно- и редкоионизирующее излучение, разные стадии сперматогенеза, разные линии мышей) [16, 17]. При облучении поколения F_0 в дозе 0,5 Гр выявлено двух-, трехкратное повышение частоты мутаций в *ESTR*-локусе трех линий мышей (*CBA/H*, *C57BL/6*, *BALB/c*) у необлученных потомков первого и второго поколения, и эти изменения передавались поколениям F_1 и F_2 одинаково по мужской и по женской линии [18].

Трансгенерационные эффекты облучения возможно с успехом изучать, используя в качестве модели беспозвоночных и рыб, например, нематод (*Caenorhabditis elegans*), дафний (*Daphnia magna*), японских оризий (*Oryzias latipes*, японская медака), данио-рерио (*Danio rerio*, зебрафиш) и радужную форель (*Oncorhynchus mykiss*), известных своей плодовитостью и быстрой сменой поколений.

Исследование трансгенерационных эффектов у *C. elegans*, продемонстрировало, что воздействие протонного излучения в дозе 10 Гр приводит к увеличению числа двунигетевых разрывов, индуцирует апоптоз в клетках зародышевой линии, и этот эффект передается потомкам F_1 и F_2 облученных родителей-гермафродитов при участии специфического для зародышевых клеток компонента метилтрансферазы гистонов SET-2 [19].

Показано, что хроническое γ -облучение дафний в малых дозах на протяжении трех поколений приводит к накоплению повреждений ДНК и возрастанию радиочувствительности [20], а острое γ -облучение в дозе 1 и 10 Гр существенно нарушает жизнеспособность дафний и их необлученных потомков первого поколения. Этот эффект сохраняется во втором поколении только у потомков родителей, подвергшихся облучению в дозе 10 Гр [21].

В эксперименте на радужной форели показано, что рентгеновское облучение в дозе 0,5 Гр на ранних стадиях жизни может вызывать трансгенерационные эффекты как минимум у двух последующих поколений [22]. У японской оризии соматические мутации в родительских аллелях могут возникать в эмбриогенезе у эмбрионов поколения F_1 , если гонады их отцов были подвергнуты γ -облучению на стадии сперматозоидов/поздних сперматид (доза облучения 4,75 Гр на все тело) [23]. Радиационно-индуцированные зародышевые мутации в девяти минисателлитных локусах были изучены у потомства 16 пар японской оризии, полученного до и после острого γ -облучения родителей в дозе 0,1, 0,5, 2,5 или 5 Гр. Частота зародышевых мутаций после облучения в дозе 0,1, 0,5 и 5 Гр увеличивалась, по крайней мере, в одной семье [24]. Облучение данио рерио (53 и 8,7 мГр/ч в течение 27 дней, суммарная доза 31 и 5,2 Гр) приводит к генерализованному оксидативному стрессу и нестабильности генома как у облученных, так и у необлученных потомков. В частности, наблюдается образование реактивных форм кислорода, перекисное окисление липидов, эффект сви-

детеля и повреждение ДНК (двунитевые разрывы) [25]. Нарушение экспрессии генов у потомков родителей, подвергавшихся хроническому γ -облучению (53 мГр/ч, 27 дней, накопленная доза 31 Гр), приводит к гибели эмбрионов на стадии поздней гаструлы. У эмбрионов, вновь полученных от тех же родителей уже через год после облучения, было выявлено нарушение экспрессии в 67,7 % генов, в частности, в генах гистоновых метилаз, деметилаз и деацетилаз [26].

2. Исследования трансгенерационной нестабильности генома у человека

Результаты исследования заболеваемости детей лейкозом и неходжкинской лимфомой в Селлафилде привлекли внимание многих исследователей к вопросу о том, действительно ли профессиональное облучение родителей влияет на их потомков [27]. В качестве возможного маркера радиационно-индуцированной нестабильности предлагалось использовать мутации минисателлитов – повторяющихся некодирующих фрагментов ДНК длиной до 100 п.н. Дуброва с соавт. в белорусской когорте ликвидаторов радиационной аварии на Чернобыльской атомной станции и когорте лиц, подвергшихся облучению во время ядерных испытаний в Казахстане, показал, что частота минисателлитных мутаций у этих людей повышена [28]. Однако Livshits et al, Kiuru et al, и Furitsu et al., не обнаружили статистически значимых изменений в тех же локусах [29 – 31]. Обследование лиц, переживших атомные бомбардировки в Японии, не выявило увеличения частоты мутаций в клетках зародышевых линий в гипервариабильных минисателлитных локусах [32].

Повышение уровня полиморфизма микросателлит-ассоциированных повторов ДНК клеток периферической крови было выявлено у потомков работников ПО «Маяк», подвергшихся облучению в суммарной прекоцептивной дозе выше 2 Гр [33].

Rees et al изучали минисателлитные мутации в восьми наиболее изученных гипервариабильных локусах у пациентов, перенесших рак в детском и подростковом возрасте, и прошедших лучевую терапию (средняя поглощенная доза в гонадах отцов – 0,29 Гр, матерей – 0,71 Гр; некоторые пациенты также перенесли химиотерапию). В исследование были включены также их супруги и дети, причем супруги, не болевшие раком, выступали в качестве контроля. Статистически значимых отличий между потомками облученных и необлученных родителей не выявлено [34].

Изучение хромосомной нестабильности у пациентов с злокачественными новообразованиями (ЗНО) показало, что частота дицентриков в этой группе была статистически значимо выше, что обусловлено лучевой терапией. Число хроматидных aberrаций и хромосомных пробелов (gaps) увеличено не было, хотя именно они ассоциируются с хромосомной нестабильностью [35]. У потомков перенесших радиотерапию пациентов количество всех типов aberrаций было даже статистически значимо меньше по сравнению с контролем [36].

Облучение матки и яичников в суммарной поглощенной дозе более 10 Гр статистически значимо повышало риск неонатальной гибели и мертворождения у потомков родителей, перенесших в детстве различные ЗНО, особенно, если облучению подвергались девочки до начала менархе (в этом случае риски статистически значимо повышались уже при облучении в дозах 1 – 2,49 Гр) [37].

Исследование гиперметилирования промотерных участков генов контроля клеточного цикла RASSF1A, CDKN2A (включая p16/INK4A и p14/ARF) и трансформации ксенобиотиков GSTP1 в лейкоцитах перифериче-

ской крови работников атомной отрасли, ликвидаторов Чернобыльской аварии и жителей загрязненных территорий в отдаленном периоде после облучения, а также у их необлученных потомков, показало, что гиперметилирование промотерного участка, по крайней мере одного из рассмотренных генов, встречалось статистически значимо чаще у облученных лиц по сравнению с контролем. Частота гиперметилирования у потомков облученных родителей не увеличивалась по сравнению с контрольной группой [38].

Очевидно, исследователи пока не пришли к единому мнению о том, возможна ли у человека передача генетической нестабильности от облученных родителей их потомкам. Трансгенерационные генетические эффекты, вероятно, могут сформироваться только в том случае, если облучение произошло незадолго до зачатия, и не оказывают значительного влияния на здоровье человека. Тем не менее, в экспериментах на животных эффекты, которые можно считать трансгенерационными, наблюдаются, по крайней мере при дозах более 1 Гр, и это заставляет уделить более пристальное внимание молекулярным механизмам, которые могли бы объяснить результаты исследований.

3. Предполагаемые механизмы трансгенерационной генетической нестабильности

Физиологические механизмы, которые могут лежать в основе индукции и поддержания генетической нестабильности у потомков облученных родителей, пока недостаточно ясны. В качестве одного из возможных механизмов рассматривают постоянно увеличенный внутриклеточный уровень активных форм кислорода у потомков исходно облученной клеточной популяции. Свободные радикалы кислорода могут повреждать молекулу ДНК, что и приводит к увеличению частоты мутаций. К предполагаемым генетическим механизмам поддержания генетической нестабильности относят также ошибочно репарированные в облученных родительских клетках повреждения ДНК, такие как одноили двунитевые разрывы или делеции большого размера, которые могут дестабилизировать структуру хроматина и передаваться многим поколениям клеток-потомков [39], дефекты разделения хромосом, нарушения сборки веретена деления и нарушения репликации ДНК [40]. Также показано, что с хромосомной нестабильностью коррелирует укорочение или дисфункция теломер, и потеря единственной теломеры способна приводить к транспорту нестабильности от одной хромосомы к другой [40, 41].

Эпигенетический механизм индукции геномной нестабильности предполагает нарушение общей схемы метилирования или ацетилирования ДНК, модификацию гистонов, дефектную регуляцию некоторых микро-РНК и ДНК метилтрансфераз. Эпигенетическая информация может передаваться через мужские и женские половые клетки, однако исследователи предпочитают иметь дело с наследованием по мужской линии, поскольку в этом случае проще отследить изменения [42]. Эпигенетический ландшафт может в значительной степени изменяться под влиянием среды, и приобретенные эпигенетические изменения могут передаваться не только в ходе делений соматических клеток или в ходе гаметогенеза, но, возможно, и от соматических клеток непосредственно в зиготу. В последнем случае предполагается, что эпигенетическая информация неким образом попадает в цитоплазму ооцита, например, с помощью рiРНК или ретротранспозонов, а затем переносится обратно в ядро в ходе последующих делений [43].

3.1. Метилирование ДНК

В настоящее время метилирование ДНК является наиболее изученным эпигенетическим механизмом контроля экспрессии генов. Эту эпигенетическую модификацию осуществляют ДНК-метилтрансферазы (DNMT), которые присоединяют метиловую группу к цитозину в составе CpG динуклеотидов, превращая его в 5 метил-цитозин (5mC). Известно три типа ДНК-метилтрансфераз: DNMT3A, DNMT3B и DNMT3L осуществляют метилирование *de novo* в ходе эмбриогенеза, а DNMT1 обеспечивает сохранение картины метилирования в ходе репликации.

Большая часть цитозиновых оснований в составе CpG динуклеотидов обычно концентрируется в CpG островах – участках длиной порядка 1kbp, ассоциированных с промотерами. Метилирование в промотерных областях делает невозможным присоединение факторов транскрипции к ДНК, и останавливает экспрессию соответствующих генов. Некоторые островки в норме должны оставаться неметилированными, например, островки в промотерных участках генов «домашнего хозяйства». Точная регуляция картины метилирования необходима для деления клетки, сайленсинга генов, нормального эмбрионального развития и поддержания стабильности генома. Для раковых клеток характерно как тотальное гипометилирование генома, так и гиперметилирование промотерных участков генов-онкосупрессоров.

Известно, что прямое облучение нарушает паттерны метилирования в поврежденных клетках: гамма- и рентгеновское облучение приводит к глобальному гипометилированию. Предполагается, что это может быть вторичным эффектом репарации двунитевых разрывов, поскольку ДНК-полимеразы, осуществляющие репарацию, заменяют метилцитозин на цитозин. Нарушение же экспрессии метилтрансфераз и метилсвязывающих белков (MeCP2 и MBD2), которое также наблюдается при облучении, препятствует восстановлению нормальной картины метилирования [44].

Обнаружены тканеспецифические и связанные с полом различия в метилировании промотера p16INKa, а также различия в метилировании промотерных участков p16INKa и MGMT при остром и хроническом облучении в печени и мускулатуре у самцов и самок мышей линии C57/Bl облученных в дозе 0.5 Гр. Предполагается, что при хроническом облучении развитие эпигенетических нарушений, а стало быть и дестабилизации генома, более вероятно, чем при остром [45].

Локальное облучение крыс рентгеновским излучением (в области головы) вызывало гипометилирование в необлученных тканях селезенки уже через 24 часа после воздействия, и указанные изменения сохранялись на протяжении 7 месяцев. Параллельно также в необлученной селезенке наблюдалось снижение экспрессии DNMT3a, DNMT1 и MeCP2, возможно, вследствие активации ретротранспозона LINE1 [46]. Вероятно, именно гипометилирование активирует ретротранспозоны и воздействует на сателлитную ДНК, что дестабилизирует геном. Эта гипотеза, если она верна, может объяснить высокий уровень мутаций в минисателлитах и в ESTR-локусах у потомков облученных родителей.

Идея трансгенерационной передачи картины метилирования весьма привлекательна, однако пока еще сложно предположить, как именно паттерны метилирования могут настолько аккуратно передаваться от родительских клеток к дочерним и в зародышевой линии, особенно учитывая тот факт, что геном эмбриона переживает тотальное деметилирование в процессе развития. Тем не менее, есть данные, указывающие на то, что изредка регуляторные фрагменты ДНК в примордиальных

зародышевых клетках могут избегать тотального деметилирования, также, как и импринтированные гены, что может быть механизмом трансгенерационного эпигенетического наследования [47].

3.2. Модификации гистонов

Метилирование ДНК не происходит само по себе, оно тесно связано с другими эпигенетическими событиями, в частности, с пространсляционными модификациями гистонов – с ацетилированием, метилированием, фосфорилированием, убиквитинированием, сумоимированием и др. Показано, что индуцированное ионизирующим излучением тотальное деметелирование генома может коррелировать и с нарушением паттернов метилирования хроматина, в частности, с нарушением триметилирования гистона H4 [44]. В ходе посттрансляционных превращений к терминальным гистоновым «хвостам» присоединяются ацетильные, метильные, фосфатные, убиквитиновые или другие группы. Эти модификации обуславливают специфическую структуру хроматина, влияющую на экспрессию соответствующих генов, поскольку могут ограничивать или открывать доступ к ДНК факторам транскрипции, репарации и репликации. Механизмы, лежащие в основе репликации таких структур, раскрыты не полностью, и сложно представить, как определенные модификации гистонов могут оставаться достаточно стабильными для того, чтобы передаваться в ряду поколений, и обеспечивать эпигенетическую память [47]. Известно, что до 99 % гистонов в сперме мыши и до 85 % в сперме человека удаляются и замещаются протаминами, которые обеспечивают более компактную упаковку ДНК в ходе формирования сперматозоидов [48]. В сперматозоидах гистоновые белки, по-видимому, сохраняются только в промотерных участках генов «домашнего хозяйства» и генов-регуляторов онтогенеза, в то время как в ооцитах гистоны сохраняются по всему геному. В последнее время появились факты, которые могут свидетельствовать в пользу того, что модификации гистонов сохраняют эпигенетическую «память» в ряду поколений [42].

Фосфорилирование гистона H2AX (γ H2AX) является, вероятно, наиболее изученной радиационно-индуцированной модификацией. Так называемые фокусы γ H2AX маркируют двунитевые разрывы ДНК, возникающие в различных условиях: физиологические разрывы характерны для нормально развивающейся иммунной клетки, патологические возникают на концевых участках ДНК при дисфункции теломер. Так же γ H2AX задействован в процессе рекомбинации сестринских хроматид – гомологической рекомбинации, подавляющей геномную нестабильность в ходе репликации ДНК и таким образом непосредственно участвующей в опухолевой супрессии [49].

Появление фокусов γ H2AX, необходимых для репарации двойных разрывов ДНК (DSBs), считается характерной реакцией клетки на облучение. У индивидов с низким спонтанным количеством фокусов γ H2AX система репарации радиационно-индуцированных двунитевых разрывов, вероятно, работает менее эффективно и большее число двунитевых разрывов ДНК после воздействия ионизирующего излучения остается unrepaired. Это приводит как к нарушению клеточного деления в части клеток, так и к потере фрагментов хромосом в виде центромеро-негативных микроядер в ходе митоза в клетках, завершивших деление [50].

Возможно, этот механизм задействован и в трансгенерационной нестабильности. В соматических и зародышевых клетках при изучении эффекта свидетеля отмечался повышенный уровень фосфорилированного H2AX, который наблюдался и у потомков облученных отцов [51].

3.3. Некодирующие РНК

Малые некодирующие РНК также являются важным элементом эпигенетической наследственности. В эту группу входят микроРНК (miRNA), некодирующие РНК (ncRNA), piРНК (piwi-interacting RNA), эндогенные малые интерферирующие РНК (endo-siRNA), и циркулярные РНК (circRNAs). МикроРНК, короткие (20–24 bp) одноцепочечные РНК, выступающие как ингибиторы трансляции самых разных генов. МикроРНК транскрибируются на матрице ДНК в различных областях генома (включая тандемные повторы, транспозоны, интроны кодирующих участков), и, в составе РНК-индуцированного сайленсингового комплекса (RISC), способны селективно связываться с определенными мРНК, принимая участие в дифференцировке клеток, пролиферации, апоптозе. Нарушения в работе miRNA отмечаются при различных заболеваниях: при болезни Альцгеймера, аллергии, метаболических синдромах, сердечно-сосудистых заболеваниях и при разных видах рака, в том числе при лейкемии и лимфоме [52]. Известно, что miRNA могут выступать и в качестве онкосупрессоров, и как онкогены, в зависимости от того, с какой мРНК они взаимодействуют [53].

На мышцах линии C57BL/6, облученных в дозе 2,5 Гр рентгеновского излучения, показано, как изменяется экспрессия микроРНК в тимусе и селезенке: значительное повышение экспрессии онкосупрессора miR-38a сопровождалось снижением экспрессии его «целевых» онкогенов NOTCH1, MYC, E2F3 и циклина D1. Снижение же экспрессии miR-7 значительно повышает экспрессию лимфоид-специфической хеликазы LSH, регулирующей метилирование ДНК [53].

Изучение miRNA в соматических клетках почки у необлученных потомков F₁ мышей линии BALB/c (родители облучались *in utero* острым рентгеновским облучением в дозе 1 Гр) выявило статистически значимые нарушения экспрессии, которые вполне могут являться одним из факторов возникновения трансгенерационной геномной нестабильности [54].

На мышцах линии C57BL/6J показано, что рентгеновское облучение самцов-родителей в дозе 2,5 Гр нарушает регуляцию в семействе miR-29 и miR-468 и приводит к снижению экспрессии метилтрансфераз и значительному гипометилированию в локусах LINE1 и SINE B2 у необлученных потомков [55].

piРНК (piwiRNA) — класс малых некодирующих РНК длиной 26–32 bp, которые были обнаружены в комплексе с белками семейства Piwi. Белки Piwi из группы Argonaute экспрессируются почти исключительно в зародышевых клетках. Комплексы Piwi с piРНК необходимы на разных стадиях сперматогенеза и роста эмбриональных стволовых клеток, задействованы в транскрипционном сайленсинге ретротранспозонов и других генетических элементов, и являются перспективным кандидатом в переносчики эпигенетической информации в клетках зародышевой линии [42, 51]. piРНК опосредуют *de novo* метилирование регуляторных областей транспозонов в эмбриональных зародышевых клетках, картина которого затем, вероятно, поддерживается в зародышевых и соматических клетках организма в течение всей жизни. Мутантные DNMT не могут должным образом осуществлять процесс метилирования, но никак не влияют на piРНК-путь; если же piРНК-путь нарушен, DNMT3L теряют способность распознавать регуляторные области и сайленсинг транспозонов становится невозможным [56, 57]. В эксперименте с *C.elegans* было показано, что нарушение развития, вызванное голоданием, сопровождается появлением малых РНК, мишенью которых становятся гены, связанные с метаболизмом, и эти РНК трансгене-

рационно передаются по крайней мере трем поколениям потомков [58]. Предполагается, что подобный механизм реализуется в ходе гипометилирования локуса LINE1 и тотального гипометилирования ДНК у облученных самцов и их потомков, и именно с ним может быть связан с повышенный уровень минисателлитных мутаций и мутаций ESTR у потомков облученных родителей [51, 55].

Эпигенетический путь передачи радиационно-индуцированной нестабильности генома выглядит наиболее перспективным, хотя и недостаточно еще изученным механизмом. Специфика эпигенетического наследования требует известной осторожности при трактовке результатов исследования, и соблюдения принятых в эпигенетике методических подходов. Для того, чтобы установить наличие трансгенерационной изменчивости, передачу признака необходимо исследовать до третьего – четвертого поколения, поскольку в том случае, когда речь идет о воздействии во время беременности, облучению подвергается не только мать, но и ее плод, и гонады плода, т.е. сразу три поколения. Таким образом, наблюдаемые эффекты вероятнее всего будут обусловлены прямым воздействием облучения [47, 59]. Устойчивые эпигенетические модификации в зародышевых клетках могут сформироваться только в критические периоды развития. Эпигенетическое программирование в половых клетках происходит во время миграции примордиальных зародышевых клеток в ходе эмбрионального развития, когда наблюдается тотальное деметилирование генома [59]. Очень важно, чтобы воздействию подвергался только один из родителей, иначе невозможно будет установить, передается эффект по материнской или по отцовской линии.

Чрезмерно высокие дозы, при которых изучают трансгенерационные эффекты во многих исследованиях, как правило, намного превышают те, которым организм подвергается в естественных условиях, то есть такие эксперименты сами по себе не физиологичны, особенно в случае, когда выявляются и исследуются такие тонкие молекулярные механизмы [47]. Очевидно, изучение эффектов низких доз может приблизить исследование к более реалистичному сценарию. Важно отметить, что трансгенерационные эпигенетические эффекты очень часто могут быть обусловлены неучтенными факторами окружающей среды, такими как наличие или отсутствие определенных нутриентов, химические токсиканты, состав культуральной среды (если речь идет о клеточной культуре). Важным может оказаться социальное окружение и то, как родители заботятся о потомстве. Социальная среда может формировать фенотипические изменения, которые эпигенетически наследуются в ряду нескольких поколений, и это необходимо учитывать. То, что можно, пусть и с трудом, систематизировать в эксперименте на животных, может стать непреодолимым в случае, если речь идет о людях [47].

Заключение

На основании большого массива экспериментальных данных можно заключить, что ионизирующее излучение в высоких дозах (более 1 Гр) может вызывать повреждения ДНК, изменения паттернов метилирования и экспрессии малых РНК у облученных животных и их потомков, что приводит к накоплению мутаций, геномным перестановкам и дестабилизации генома. Однако исследования, даже экспериментальные, которые охватывали бы более 2 поколений, встречаются достаточно редко, поэтому, зачастую нет возможности однозначно толковать полученные результаты в пользу трансгенерационной нестабильности, а не наследования мутаций по отцовской или материнской линии. Наиболее вероятным кандидатом на роль переносчика трансгенерационной информации являются

малые РНК (miRNA, piRNA, nsRNA), которые могут связываться с определенными генами-мишенями и вносить изменения в структуру хроматина, влияя на экспрессию соответствующих генов [42, 47, 51]. Однако, поскольку данный механизм еще недостаточно изучен даже в рамках

физиологической нормы, сложно предположить каким образом влияет на него облучение, и насколько может быть велико при этом влияние других факторов внешней среды (электромагнитное или ультрафиолетовое излучение, диета, стресс, вредные привычки и т.д.).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Morgan W.F. Is there a common mechanism underlying genomic instability, bystander effects and other nontargeted effects of exposure to ionizing radiation? // *Oncogene*. 2003. No. 22. P. 7094–7099. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206992>
- Morgan W. F., Sowa M. B. Non-targeted bystander effects induced by ionizing radiation // *Mutation Research*. 2007. No. 616. P. 159–164.
- Kovalchuk I., Kovalchuk O. *Genome Stability: From Virus to Human Application*. Academic Press. 2016. 712 pp.
- Dugan L. C., Bedford J. S. Are Chromosomal Instabilities Induced by Exposure of Cultured Normal Human Cells to Low- or High-LET Radiation? // *Radiat. Res.* 2003. Vol. 159. No. 3. P. 301–311.
- Паткин Е. Л., Павлинова Л. И., Софронов Г. А. Влияние экотоксикантов на эмбриогенез и гаметогенез млекопитающих: эпигенетические механизмы // *Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера»*. 2013. Т. 5. № 4. С. 450–472.
- Baverstock K. Why do we need a new paradigm in radiobiology? // *Mutation Research*. 2010. No. 687. P. 3–6. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2010.01.003
- 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 // *Mutation Research*. 2013. No. 753(1). P. 50–67. doi: 10.1016/j.mrrev.2013.04.001
- Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventh Report. Chilton, National Radiological Protection Board; 2002. Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children.
- Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Eighth Report. Chilton, National Radiological Protection Board; 2004. Review of pregnancy outcomes following preconceptional exposure to radiation.
- Slovinská L., Elbertová A., Mišúrová E. Transmission of genome damage from irradiated male rats to their progeny // *Mutation Research*. 2004. No. 559. P. 29–37. doi: 10.1016/j.mrgentox.2003.12.005
- Mughal S.K., Myazin A.E., Zhavoronkov L.P., et al. The dose and dose-rate effects of paternal irradiation on transgenerational instability in mice: a radiotherapy connection // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. No. 7. P. 1–5. doi.org/10.1371/journal.pone.0041300
- Glen C.D., Dubrova Y.E. Exposure to anticancer drugs can result in transgenerational genomic instability in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. No. 109. P. 2984–2988.
- Ломаева М. Г., Васильева Г. В., Фоменко Л. А., и др. Повышенная вариабельность генома в соматических клетках у потомства самок мышей, подвергнутых острому рентгеновскому облучению в прекоцептивный период // *Генетика*. 2011. Т. 47. № 10. С. 1371–1377.
- Ломаева М. Г., Фоменко Л. А., Васильева Г. В., Безлепки В. Г. Тканеспецифические изменения уровня полиморфизма простых повторов в ДНК потомков разного пола, рожденных от облученных самцов или самок мышей // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2016. Т. 56. № 2. С. 149–155. doi: 10.7868/S0869803116020089
- Нефедов И.Ю., Нефедова И.Ю., Палыга Г.Ф. Актуальные аспекты проблемы генетических последствий облучения млекопитающих / *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2000. Т. 40. № 4. С. 358–372.
- Abouzeid A.H.E., Barber R.C., Dubrova Y.E. The effects of maternal irradiation during adulthood on mutation induction and transgenerational instability in mice // *Mutation Research*. 2012. No. 732. P. 21–25. doi:10.1016/j.mrfmmm.2012.01.003
- Somers C. M. Expanded simple tandem repeat (ESTR) mutation induction in the male germline: lessons learned from lab mice // *Mutation Research*. 2006. No. 598. P. 35–49. doi:10.1016/j.mrfmmm.2006.01.018
- Barber R. C., Hickenbotham P., Hatch T., et al. Radiation-induced transgenerational alterations in genome stability and DNA damage // *Oncogene*. 2006. No. 25. P. 7336–7342. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209723> (дата обращения 11.12.2019).
- Min H., Sung M., Son M., et al. Transgenerational effects of proton beam irradiation on *Caenorhabditis elegans* germline apoptosis // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017. Vol. 490. No. 3. P. 608–615. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.085> (дата обращения 11.12.2019).
- Parisot F., Bourdineaud J.P., Plaire D., et al. DNA alterations and effects on growth and reproduction in *Daphnia magna* during chronic exposure to gamma radiation over three successive generations // *Aquatic Toxicology*. 2015. No. 163. P. 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.03.002> (дата обращения 11.12.2019).
- Sarapultseva E.I., Dubrova Y.E. The long-term effects of acute exposure to ionising radiation on survival and fertility in *Daphnia magna* // *Environmental Research*. 2016. No. 150. P. 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.05.046> (дата обращения 11.12.2019).
- Smith R.W., Seymour C.B., Moccia R.D., Mothersill C.E. Irradiation of rainbow trout at early life stages results in transgenerational effects including the induction of a bystander effect in non-irradiated fish // *Environmental Research*. 2016. No. 145. P. 26–38. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.019> (дата обращения 11.12.2019).
- Shimada A., Shima A. Transgenerational genomic instability as revealed by a somatic mutation assay using the medaka fish // *Mutation Research*. 2004. No. 552. P. 119–124. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.06.007> (дата обращения 11.12.2019).
- Tsyusko O., Glenn T., Yi Y., et al. Differential genetic responses to ionizing irradiation in individual families of Japanese medaka // *Mutation Research*. 2011. No. 718. P. 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.11.001> (дата обращения 11.12.2019).
- Hurem S., Gomes T., Brede Dag A., et al. Parental gamma irradiation induces reprotoxic effects accompanied by genomic instability in zebrafish (*Danio rerio*) embryos // *Environmental Research*. 2017. No. 159. P. 564–578. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.053> (дата обращения 11.12.2019).
- Hurem S., Martín L.M., Lindeman L., et al. Parental exposure to gamma radiation causes progressively altered transcriptomes linked to adverse effects in zebrafish offspring // *Environmental Pollution*. 2018. No. 234. P. 855–863. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.023> (дата обращения 11.12.2019).
- Gardner M.J., Snee M.P., Hall A.J., et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria // *BMJ*. 1990. No. 300. P. 423–429. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.300.6722.423>.
- Dubrova Y.E., Bersimbaev R.I., Djansugurova L.B., et al. Nuclear weapons tests and human germline mutation rate // *Science*. 2002. No. 295. P. 1037. <https://doi.org/10.1126/science.1068102>
- Livshits L.A., Malyarchuk S.G., Kravchenko S.A., et al. Children of Chernobyl cleanup workers do not show elevated rates of mutations in minisatellite alleles // *Radiation Research*. 2001. No. 155. P. 74–80.
- Furitsu K., Ryo H., Yeliseeva K.G., et al. Microsatellite mutations show no increases in the children of the Chernobyl liquidators // *Mutation Research*. 2005. No. 581. P. 69–82.
- Kiuru A., Auvinen A., Luokkamaki M., et al. Hereditary minisatellite mutations among the offspring of Estonian Chernobyl cleanup workers // *Radiation Research*. 2003. No. 159. P. 651–655.
- Kodaira M., Izumi S., Takahashi N., Nakamura N. No evidence of radiation effect on mutation rates at hypervariable minisatellite loci in the germ cells of atomic bomb survivors // *Radiation Research*. 2004. No. 162. P. 350–356.
- Безлепки В. Г., Кириллова Е. Н., Захарова М. Л., и др. Отдаленные и трансгенерационные молекулярно-генетические

- эффекты пролонгированного воздействия ионизирующей радиации у работников предприятия ядерной промышленности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 1. С. 20–32.
34. Rees G.S., Trikik M.Z., Winther J.F., et al. A pilot study examining germline minisatellite mutations in the offspring of Danish childhood and adolescent cancer survivors treated with radiotherapy // *Int. J. Radiat. Biol.* 2006. Vol. 82. No. 3. P. 153–160. <https://dx.doi.org/10.1080%2F09553000600640538> (дата обращения 11.12.2019).
35. Vignard J., Mirey G., Salles B. Ionizing-radiation induced DNA double-strand breaks: A direct and indirect lighting up // *Radiotherapy and Oncology*. 2013. No. 108. P. 362–369. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.06.013> (дата обращения 11.12.2019).
36. Tawn J.E., Whitehouse C.A., Winther J.F., et al. Chromosome analysis in childhood cancer survivors and their offspring—no evidence for radiotherapy-induced persistent genomic instability // *Mutation Research*. 2005. No. 583. P. 198–206. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.mrgentox.2005.03.007> (дата обращения 11.12.2019).
37. Signorello L.B., Mulvihill J.J., Green D.M., et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2010. No. 376. P. 624–630. [https://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736\(10\)60752-0](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736(10)60752-0) (дата обращения 11.12.2019).
38. Kuzmina N.S., Lapteva N.Sh., Rubanovich A.V. Hypermethylation of gene promoters in peripheral blood leukocytes in humans longterm after radiation exposure // *Environmental Research*. 2016. No. 146. P. 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.008> (дата обращения 11.12.2019).
39. Suzuki R., Ojima M., Kodama S., Watanabe M. Delayed activation of DNA damage checkpoint and radiation-induced genomic instability // *Mutat Res*. 2006. Vol. 597. No. 1–2. P. 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.04.024> (дата обращения 11.12.2019).
40. Venkatesan S., Natarajan A.T., Hande M.P. Chromosomal instability—mechanisms and consequences // *Mutation Research*. 2015. No. 793. P. 176–184. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.08.008
41. Sabatier L., Ricoul M., Pottier G. et al. The loss of single telomere can result in instability of multiple chromosomes in a human tumor cell line // *Mol. Cancer Res*. 2005. Vol. 3. No. 3. P. 139–150. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-04-0194> (дата обращения 11.12.2019).
42. Blake G.E.T., Watson E.D. Unravelling the complex mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance // *Current Opinion in Chemical Biology*. 2016. No. 33. P. 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.06.008>
43. Molla-Herman A., Matias N.R. and Huynh J.R. Chromatin modifications regulate germ cell development and transgenerational information relay // *Current Opinion in Insect Science*. 2014. No. 1. P. 10–18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cois.2014.04.002>
44. Pogribny I., Koturbash I., Tryndyak V., et al. Fractionated low-dose radiation exposure leads to accumulation of DNA damage and profound alterations in DNA and histone methylation in the murine thymus // *Mol. Cancer Res*. 2005. No. 3(10). P. 553–561. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-05-0074> (дата обращения 11.12.2019).
45. Kovalchuk O., Burke P., Besplug J., et al. Methylation changes in muscle and liver tissues of male and female mice exposed to acute and chronic low-dose X-ray-irradiation // *Mutation Research*. 2004. No. 548. P. 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2003.12.016> (дата обращения 11.12.2019).
46. Koturbash I., Boyko A., Rodriguez-Juarez R., et al. Role of epigenetic effectors in maintenance of the long-term persistent bystander effect in spleen in vivo // *Carcinogenesis*. 2007. Vol. 28. No. 8. P. 1831–1838. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm053> (дата обращения 11.12.2019).
47. *Transgenerational Epigenetics* / ed. Tollefsbol T. Academic Press, 2014. 412 pp. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-405944-3.00011-8> (дата обращения 11.12.2019).
48. Niwa O. Indirect mechanisms of radiation induced genomic instability at repeat loci // *International Congress Series*. 2007. No. 1299. P. 135–145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ics.2006.10.008> (дата обращения 11.12.2019).
49. Scully R., Xie A. Double strand break repair functions of histone H2AX // *Mutation Research. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2013. No. 750 (1–2). P. 5–14. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.mrfmmm.2013.07.007> (дата обращения 11.12.2019).
50. Васильев С. А., Величевская А. И., Вишневская Т. В., и др. Фоновое количество фокусов γ H2AX в клетках человека как фактор индивидуальной радиочувствительности // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2015. Т. 55. № 4. С. 402–410.
51. Merrifield M., Kovalchuk O. Sins of Fathers Through a Scientific Lens: Transgenerational Effects Genome Stability. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803309-8.00034-3> (дата обращения 11.12.2019).
52. Ahmad P., Sana J., Slavik M., et al. MicroRNAs Involvement in Radioresistance of Head and Neck Cancer // *Disease Markers*. 2017. Article ID 8245345. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8245345> (дата обращения 11.12.2019).
53. Ilnytskyu Y., Zemp F.J., Koturbash I., Kovalchuk O. Altered microRNA expression patterns in irradiated hematopoietic tissues suggest a sex-specific protective mechanism // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008. No. 377. P. 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.09.080> (дата обращения 11.12.2019).
54. Barber R.C., Dubrova Y.E., Gant Timothy W. Radiation-induced transgenerational alterations in MicroRNA expression // *Toxicology*. 2011. No. 290. P. 1–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2011.09.053> (дата обращения 11.12.2019).
55. Filkowski J.N., Ilnytskyu Y., Tamminga J., et al. Hypomethylation and genome instability in the germline of exposed parents and their progeny is associated with altered miRNA expression // *Carcinogenesis*. 2010. No. 6. P. 1110–1115. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp300> (дата обращения 11.12.2019).
56. Aravin A.A., Sachidanandam R., Bourc'his D., et al. A piRNA pathway primed by individual transposons is linked to de novo DNA methylation in mice // *Mol. Cell*. 2008. No. 31(6). P. 785–799. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.09.003> (дата обращения 11.12.2019).
57. Thomson T., Lin H. The biogenesis and function of PIWI proteins and piRNAs: progress and prospect // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol*. 2009. No. 25. P. 355–376. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.24.110707.175327> (дата обращения 11.12.2019).
58. Rechavi O., Hourri-Ze'evi L., Anava S., et al. Starvation-Induced Transgenerational Inheritance of Small RNAs in *C. elegans* // *Cell*. 2014. No. 158. P. 277–287. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.020> (дата обращения 11.12.2019).
59. Nelson V.R. and Nadeau J.H. Transgenerational genetic effects // *Epigenomics*. 2010. No. 2(6). P. 797–806. <https://dx.doi.org/10.2217%2Fepi.10.57> (дата обращения 11.12.2019).

REFERENCES

1. Morgan WF. Is there a common mechanism underlying genomic instability, bystander effects and other nontargeted effects of exposure to ionizing radiation? *Oncogene*. 2003; 22: 7094–7099.
2. Morgan WF, Sowa MB. Non-targeted bystander effects induced by ionizing radiation. *Mutation Research*. 2007; 616: 159–164.
3. Kovalchuk I, Kovalchuk O. *Genome Stability: From Virus to Human Application*. Academic Press; 2016. 712 pp.
4. Dugan LC, Bedford JS. Are Chromosomal Instabilities Induced by Exposure of Cultured Normal Human Cells to Low- or High-LET Radiation? *Radiat Res*. 2003; 159(3): 301–311.
5. Patkin EL, Pavlinova LI, Sofronov GA. Influence of ecotoxicants on mammalian embryogenesis and gametogenesis: epigenetic mechanisms. *Interdisciplinary scientific and applied journal "Biosphere"*. 2013; 5(4): 450–472.
6. Baverstock K. Why do we need a new paradigm in radiobiology? *Mutation Research*. 2010; 687: 3–6.
7. Little MP, Goodhead DT, Bridges BA, Bouffler SD. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutation Research*. 2013; 753(1): 50–67.

8. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventh Report. Chilton, National Radiological Protection Board; 2002. Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children.
9. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Eighth Report. Chilton, National Radiological Protection Board; 2004. Review of pregnancy outcomes following preconceptional exposure to radiation.
10. Slovinská L, Elbertová A, Mišurová E. Transmission of genome damage from irradiated male rats to their progeny. *Mutation Research*. 2004; 559: 29–37.
11. Mughal SK, Myazin AE, Zhavoronkov LP, Mughal SK, Myazin AE, Zhavoronkov LP, Rubanovich AV, Dubrova YE. The dose and dose-rate effects of paternal irradiation on transgenerational instability in mice: a radiotherapy connection. *PLoS One*. 2012; 7(7): 1–5.
12. Glen CD, Dubrova YE. Exposure to anticancer drugs can result in transgenerational genomic instability in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 2984–2988.
13. Lomaeva MG, Vasil'eva GV, Fomenko LA, Antipova VN, Gaziev AI, Bezlepkin VG. Increased Genomic Instability in Somatic Cells of the Progeny of Female Mice Exposed to Acute X-Radiation in the Preconceptional Period. *Rus J Genetics*. 2011; 47(10): 1221.
14. Lomaeva MG, Fomenko LA, Vasil'eva GV, Bezlepkin VG. Tissue-specific Changes in the Polymorphism of Simple Repeats in DNA of the Offspring of Different Sex Born from Irradiated Male or Female Mice. *Radiation biology. Radioecology*. 2016; 56(2): 149–155.
15. Nefedov IY, Nefedova IY, Palyga GF. Actual aspects of the problem of the genetic consequences of mammalian exposure. *Radiation biology. Radioecology*. 2000; 40(4): 358–372.
16. Abouzeid AHE, Barber RC, Dubrova YE. The effects of maternal irradiation during adulthood on mutation induction and transgenerational instability in mice. *Mutation Research*. 2012; 732: 21–25.
17. Somers CM. Expanded simple tandem repeat (ESTR) mutation induction in the male germline: lessons learned from lab mice. *Mutation Research*. 2006; 598: 35–49.
18. Barber RC, Hickenbotham P, Hatch T, Kelly D, Topchiy N, Almeida GM, Jones GD, Johnson GE, Parry JM, Rothkamm K, Dubrova YE. Radiation-induced transgenerational alterations in genome stability and DNA damage. *Oncogene*. 2006; 25: 7336–7342.
19. Min H, Sung M, Son M, Kawasaki I, Shim YH. Transgenerational effects of proton beam irradiation on *Caenorhabditis elegans* germline apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017; 490(3): 608–615.
20. Parisot F, Bourdineaud JP, Plaire D, Adam-Guillermin C, Alonzo F. DNA alterations and effects on growth and reproduction in *Daphnia magna* during chronic exposure to gamma radiation over three successive generations. *Aquatic Toxicology*. 2015; 163: 27–36.
21. Sarapultseva EI, Dubrova YE. The long-term effects of acute exposure to ionising radiation on survival and fertility in *Daphnia magna*. *Environmental Research*. 2016; 150: 138–143.
22. Smith RW, Seymour CB, Moccia RD, Mothersill CE. Irradiation of rainbow trout at early life stages results in trans-generational effects including the induction of a bystander effect in non-irradiated fish. *Environmental Research*. 2016; 145: 26–38.
23. Shimada Atsuko, Shima Akihiro. Transgenerational genomic instability as revealed by a somatic mutation assay using the medaka fish. *Mutation Research*. 2004; 552: 119–124.
24. Tsyusko O, Glenn T, Yi Y, Joice G, Jones K, Aizawa K, Coughlin D, Zimbrick J, Hinton T. Differential genetic responses to ionizing irradiation in individual families of Japanese medaka. *Mutation Research*. 2011; 718: 18–23.
25. Hurem S, Gomes T, Brede DA, Lindbo Hansen E, Mutoloki S, Fernandez C, Mothersill C, Salbu B, Kassaye YA, Olsen AK, Oughton D, Aleström P, Lyche JL. Parental gamma irradiation induces reprotoxic effects accompanied by genomic instability in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Environmental Research*. 2017; 159: 564–578.
26. Hurem S, Martín LM, Lindeman L, Brede DA, Salbu B, Lyche JL, Aleström P, Kamstra JH. Parental exposure to gamma radiation causes progressively altered transcriptomes linked to adverse effects in zebrafish offspring. *Environmental Pollution*. 2018; 234: 855–863.
27. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ*. 1990; 300: 423–429.
28. Dubrova YE, Bersimbaev RI, Djangugurova LB, Tankimanova MK, Mamyrbayeva ZZ, Mustonen R, Lindholm C, Hultén M, Salomaa S. Nuclear weapons tests and human germline mutation rate. *Science*. 2002; 295: 1037.
29. Livshits LA, Malyarchuk SG, Kravchenko SA, Lukyanova EM, Antipkin YG, Arabskaya LP, Matsuka GH, Petit E, Giraudeau F, Gourmelon P, Vergnaud G, Le Guen B. Children of Chernobyl cleanup workers do not show elevated rates of mutations in minisatellite alleles. *Radiation Research*. 2001; 155: 74–80.
30. Furitsu K, Ryo H, Yeliseeva KG, Thuy le TT, Kawabata H, Krupnova EV, Trusova VD, Rzhetsky VA, Nakajima H, Kartel N, Nomura T. Microsatellite mutations show no increases in the children of the Chernobyl liquidators. *Mutation Research*. 2005; 581: 69–82.
31. Kiuru A, Auvinen A, Luokkamaki M, Makkonen K, Veidebaum T, Tekkel M, Rahu M, Hakulinen T, Servomaa K, Rytömaa T, Mustonen R. Hereditary minisatellite mutations among the offspring of Estonian Chernobyl cleanup workers. *Radiation Research*. 2003; 159: 651–655.
32. Kodaira M, Izumi S, Takahashi N, Nakamura N. No evidence of radiation effect on mutation rates at hypervariable minisatellite loci in the germ cells of atomic bomb survivors. *Radiation Research*. 2004; 162: 350–356.
33. Bezlepkin VG, Kirillova EN, Zakharova ML, Pavlova OS, Lomaeva MG, Fomenko LA, Antipova VN, Gaziev AI. Delayed and Transgenerational Molecular and Genetic Effects of Prolonged Influence of Ionizing Radiation in Nuclear Plant Workers. *Radiation biology. Radioecology*. 2011; 51(1): 20–32.
34. Rees GS, Trikik MZ, Winther JF, Tawn EJ, Stovall M, Olsen JH, Rechnitzer C, Schröder H, Guldberg P, Boice JD Jr. A pilot study examining germline minisatellite mutations in the offspring of Danish childhood and adolescent cancer survivors treated with radiotherapy. *Int J Radiat Biol*. 2006; 82(3): 153–160.
35. Vignard J, Mirey G, Salles B. Ionizing-radiation induced DNA double-strand breaks: A direct and indirect lighting up. *Radiotherapy and Oncology*. 2013; 108: 362–369.
36. Tawn EJ, Whitehouse CA, Winther JF, Curwen GB, Rees GS, Stovall M, Olsen JH, Guldberg P, Rechnitzer C, Schröder H, Boice JD Jr. Chromosome analysis in childhood cancer survivors and their offspring – no evidence for radiotherapy-induced persistent genomic instability. *Mutation Research*. 2005; 583: 198–206.
37. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, Mertens AC, Whitton JA, Robison LL, Boice JD Jr. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010; 376: 624–630.
38. Kuzmina NS, Lapteva NSh, Rubanovich AV. Hypermethylation of gene promoters in peripheral blood leukocytes in humans longterm after radiation exposure. *Environmental Research*. 2016; 146: 10–17.
39. Suzuki R, Ojima M, Kodama S, Watanabe M. Delayed activation of DNA damage checkpoint and radiation-induced genomic instability. *Mutat Res*. 2006; 597 (1–2): 73–77.
40. Venkatesan S, Natarajan AT, Hande M. Chromosomal instability—mechanisms and consequences. *Mutation Research*. 2015; 793: 176–184.
41. Sabatier L, Ricoul M, Pottier G, Murnane JP. The loss of single telomere can result in instability of multiple chromosomes in a human tumor cell line. *Mol Cancer Res*. 2005; 3: 139–150.
42. Blake GET, Watson ED. Unravelling the complex mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2016; 33: 101–107.
43. Molla-Herman A, Matias NR, Huynh JR. Chromatin modifications regulate germ cell development and transgenerational information relay. *Current Opinion in Insect Science*. 2014; 1: 10–18.
44. Pogribny I, Koturbash I, Tryndyak V, Hudson D, Stevenson SML, Sedelnikova O, Bonner W, Kovalchuk O. Fractionated

- low-dose radiation exposure leads to accumulation of DNA damage and profound alterations in DNA and histone methylation in the murine thymus. *Mol Cancer Res.* 2005; 3(10): 553–561.
45. Kovalchuk O, Burke P, Besplug J, Slovack M, Filkowski J, Pogribny I. Methylation changes in muscle and liver tissues of male and female mice exposed to acute and chronic low-dose X-ray-irradiation. *Mutation Research.* 2004; 548: 75–84.
46. Koturbash I, Boyko A, Rodriguez-Juarez R, McDonald RJ, Tryndyak VP, Kovalchuk I, Pogribny IP, Kovalchuk O. Role of epigenetic effectors in maintenance of the long-term persistent bystander effect in spleen in vivo. *Carcinogenesis.* 2007; 28(8): 1831–1838.
47. *Transgenerational Epigenetics* / ed. Tollefsbol T. Academic Press, 2014. 412 pp. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-405944-3.00011-8>.
48. Niwa O. Indirect mechanisms of radiation induced genomic instability at repeat loci // *International Congress Series.* 2007; 1299: 135–145.
49. Scully R, Xie A. Double strand break repair functions of histone H2AX. *Mutation Research. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2013; 750 (1–2):5–14.
50. Vasilyev S, Velichevskaya AI, Vishnevskaya TV, Belenko AA, Gribova O, Plaksin MB, Startseva ZhA, Lebedev I. Background Level of γ H2AX Foci in Human Cells as a Factor of Individual Radiosensitivity. *Radiation biology. Radioecology.* 2015; 55(4): 402–410.
51. Merrifield M, Kovalchuk O. Sins of Fathers Through a Scientific Lens: Transgenerational Effects Genome Stability. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803309-8.00034-3>
52. Ahmad P, Sana J, Slavik M, Slampa P, Smilek P, Slaby O. MicroRNAs Involvement in Radioresistance of Head and Neck Cancer. *Disease Markers.* 2017. Article ID 8245345. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8245345>
53. Ilnytsky Y, Zemp FJ, Koturbash I, Kovalchuk O. Altered microRNA expression patterns in irradiated hematopoietic tissues suggest a sex-specific protective mechanism. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2008; 377: 41–45.
54. Barber RC, Dubrova YE, Gant TW. Radiation-induced transgenerational alterations in MicroRNA expression. *Toxicology.* 2011; 290: 1–46.
55. Filkowski JN, Ilnytsky Y, Tamminga J, Koturbash I, Golubov A, Bagnyukova T, Pogribny IP, Kovalchuk O. Hypomethylation and genome instability in the germline of exposed parents and their progeny is associated with altered miRNA expression. *Carcinogenesis.* 2010; 6: 1110–1115.
56. Aravin AA, Sachidanandam R, Bourc'his D, Schaefer C, Pezic D, Fejes Toth K, Bestor T, Hannon GJ. A piRNA pathway primed by individual transposons is linked to de novo DNA methylation in mice. *Mol Cell.* 2008; 31(6): 785–799.
57. Thomson T, Lin H. The biogenesis and function of PIWI proteins and piRNAs: progress and prospect. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009; 25: 355–376.
58. Rechavi O, Houri-Ze'evi L, Anava S, Goh WSS, Kerk SY, Hannon GJ, Hobert O. Starvation-Induced Transgenerational Inheritance of Small RNAs in *C. elegans*. *Cell.* 2014; 158: 277–287.
59. Nelson VR, Nadeau JH. Transgenerational genetic effects. *Epigenomics.* 2010; 2(6):797–806.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 15.03.2022. **Принята к публикации:** 11.05.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 15.03.2022. **Accepted for publication:** 11.05.2022