

О.А. Синельщикова

СОСТОЯНИЕ ГЕНОМА ПРИ ВНУТРИУТРОБНОМ ОБЛУЧЕНИИ

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск

Контактное лицо: Ольга Александровна Синельщикова, e-mail: clinic@subi.su

РЕФЕРАТ

Широкое применение источников ионизирующих излучений в диагностических и лечебных целях диктует необходимость исследований влияния внутриутробного облучения на состояние здоровья. Поиск литературных источников проводился по базам данных MEDLINE в поисковой системе PubMed, CyberLeninka, eLibrary.ru с использованием ключевых слов: внутриутробное облучение, ген, геном, геномная нестабильность, цитогенетика, мутации, хромосомные aberrации, экспрессия генов. В обзоре использованы полнотекстовые источники литературы на русском и английском языках. Поиск литературы окончен в ноябре 2021 г. В работе представлен обзор литературы о состоянии генома при внутриутробном облучении. Результаты исследований лиц, подвергшихся внутриутробному облучению во время атомной бомбардировки в Японии, при проведении лечебно-диагностических процедур, а также данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, свидетельствуют о том, что основными радиационно-индуцированными эффектами внутриутробного облучения являлись ранняя гибель зародыша/плода, врожденные пороки развития, задержка роста и интеллектуального развития с порогом не менее 100 мГр. Генетические нарушения изучались как в экспериментах на животных, так и у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению в результате бомбардировки Хиросимы и Нагасаки в Японии, у потомков родителей, подвергшихся облучению в результате профессиональной деятельности, а также медицинскому облучению. Было показано, что изменения в геноме зависели от типа, дозы, мощности дозы облучения и фазы внутриутробного развития. Большинство aberrаций стабильного типа были представлены делециями и транслокациями. Определялись также нестабильные aberrации: парные фрагменты, центромерные разрывы, дисцентрики, кольца.

Ключевые слова: *внутриутробное облучение, геном, геномная нестабильность, хромосомные aberrации*

Для цитирования: Синельщикова О.А. Состояние генома при внутриутробном облучении // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 67–74. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-67-74

О.А. Sinelshchikova

The State of the Genome during Intrauterine Irradiation

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

Contact person: O.A. Sinelshchikova, e-mail: clinic@subi.su

ABSTRACT

The widespread use of sources of ionizing radiation for diagnostic and therapeutic purposes dictates the need to study the effect of intrauterine exposure on health. The search for literature sources was carried out using the MEDLINE databases in the PubMed, CyberLeninka, eLibrary.ru search engine using the key words: intrauterine exposure, gene, genome, genomic instability, cytogenetics, mutations, chromosomal aberrations, gene expression. The review uses full-text literature sources in Russian and English. The literature search ended in November 2021. The paper presents a review of the literature on the state of the genome during intrauterine irradiation. The results of a study of persons exposed to intrauterine exposure during the atomic bombing in Japan, during medical and diagnostic procedures, as well as data obtained in experimental studies on animals indicate that the main radiation-induced effects of intrauterine exposure were early death of the embryo/fetus, congenital malformations, growth and intellectual development retardation with a threshold of at least 100 mGy. Genetic disorders have been studied both in animal experiments and in individuals exposed to intrauterine exposure as a result of the bombing of Hiroshima and Nagasaki in Japan, the accident at the Chernobyl nuclear power plant, in the offspring of parents exposed to occupational exposure, as well as in medical and man-made exposure. It was shown that changes in the genome depended on the type, dose, irradiation power and the phase of intrauterine development. Most aberrations of a stable type were represented by deletions and translocations. Unstable aberrations were also detected: paired fragments, centromeric breaks, dicentric, rings.

Keywords: *intrauterine exposure, genome, genomic instability, chromosomal aberrations*

For citation: Sinelshchikova OA. The State of the Genome during Intrauterine Irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):67–74. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-67-74

Введение

Все более широкое применение источников ионизирующих излучений в диагностических и лечебных целях диктует необходимость исследования влияния внутриутробного облучения на состояние здоровья [1–5].

Значительные усилия исследователей на протяжении нескольких десятилетий были направлены на оценку эффектов внутриутробного облучения и определение

пределов доз, которые представляют опасность для здоровья потомков, подвергшихся внутриутробному облучению. Результаты исследования лиц, подвергшихся внутриутробному облучению во время атомной бомбардировки в Японии, при проведении лечебно-диагностических процедур, а также данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, свидетельствуют о том, что основными радиационно-инду-

цированными эффектами внутриутробного облучения являлись ранняя гибель зародыша/плода, врожденные пороки развития, задержка роста и интеллектуального развития с порогом не менее 100 мГр [6–10].

Известно, что молодой растущий организм наиболее чувствителен к радиационному воздействию, особенно в антенатальный период развития, когда происходит закладка и формирование органов и систем будущего организма. Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные в радиационной эмбриологии свидетельствуют о том, что даже низкие дозы радиации, 1–10 мГр, сопоставимые с дозами облучения населения при проживании на радиоактивно загрязненных территориях, могут привести к изменениям в эмбриональном развитии [11–14].

Многочисленные экспериментальные исследования на животных показали высокую чувствительность эмбриона и плода к воздействию ионизирующего излучения [15–22]. В то же время, данные о цитогенетических эффектах ионизирующего излучения среди лиц, подвергшихся внутриутробному облучению, крайне ограничены. Важным источником информации об эффектах хронического внутриутробного облучения являются результаты обследования потомков женщин-работниц ПО «Маяк» – первого в стране ядерного предприятия, подвергавшихся профессиональному хроническому внешнему гамма-облучению, и/или внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного ^{239}Pu .

Поиск литературных источников проводился по базам данных MEDLINE в поисковой системе PubMed, CyberLeninka, elibrary.ru с использованием ключевых слов: внутриутробное облучение, ген, геном, геномная нестабильность, цитогенетика, мутации, хромосомные aberrации, экспрессия генов. В обзоре использованы полнотекстовые источники литературы на русском и английском языках. Поиск литературы окончен в ноябре 2021 г. Включающим фактором было наличие данных о состоянии генома при внутриутробном облучении.

Таблица 1

Результаты цитогенетических исследований на животных, облученных внутриутробно

Results of cytogenetic studies on animals irradiated in utero

Автор исследования год	Вид экспериментальной группы	Вид облучения	Дозы	Фаза внутриутробного развития	Метод исследования	Эффекты
Kozlowski R., Bouffler S.D., Haines J.W., Harrison J.D., Cox R., 2001.	Мыши линии СВА/Н	Рентгеновское облучение Альфа-облучение Бета-облучение (H^3)	0,5 Гр 0,5 Гр	6,7,13,14 сут беременности	G-band	Реципрокные транслокации, интерстициальные и терминальные делеции, терминальные транслокации
M. Nakano, Y. Kodama, K. Ohtaki, E. Nakashima, 2007	Мыши	Рентгеновское облучение	1–2 Гр		FISH 1 и 3 пары	Частота транслокаций
Rönnbäck C., 1978	Мыши линии СВА	Хроническое гамма-излучение	160 рад	10–14 сут гестации	Нет данных	Частота доминантных и рецессивных летальных мутаций
H. Derradji S. Bekaert, T. De Meyer, P. Jacquet, 2008	Мыши серии C57 B L/6 J	Рентгеновское облучение	3 Гр	14 сут гестации	TRF analysis	Средняя длина теломер
U. Weissenborn and C. Streffer, 1988	Преимплантационные мышинные эмбрионы	Рентгеновское и нейтронное облучение	1 Гр	В течении 1 ч после зачатия	Рутинный метод с помощью окрашивания раствором Гимза. G-band	Хромосомные разрывы, кольца, дицентрики, реципрокные транслокации
C. Streffer, 1993	Преимплантационные мышинные эмбрионы	Рентгеновское и нейтронное облучение	2–4 Гр	1–3 митоз	Нет данных	Хроматидные и хромосомные разрывы
E.G. Wright, 1999	Мыши	Рентгеновское и нейтронное облучение	0,5 Гр	Через 1 ч после зачатия	Нет данных	Хроматидные и хромосомные разрывы
K. Hamasaki, R. D. Landes, A. Noda, N. Nakamura, Y. Kodama, 2016	Мышиные популяции	Рентгеновское облучение	2 Гр	На 6 и 15 сут после зачатия	FISH 1 и 3 пары	Стабильные aberrации (транслокации, инсерции), дицентрические хромосомы

Экспериментальные исследования эффектов внутриутробного облучения на животных

Ряд исследований по оценке влияния внутриутробного облучения был проведен на лабораторных животных [15–22] (табл. 1).

Для оценки чувствительности плода *in utero* к рентгеновскому излучению, альфа-излучению от плутония-239 (^{239}Pu), бета-излучению от трития (^3H) по индукции хромосомных aberrаций в клетках костного мозга (КМ) мыши линии СВА/Н подвергались однократному воздействию рентгеновского излучения в дозе 0,5 Гр на 6, 7, 13 или 14-е сут беременности. Средняя поглощенная в КМ доза от ^{239}Pu и от ^3H у беременных самок была аналогична дозе от рентгеновского излучения – 0,5 Гр. Анализ проведен методом G-band на 2–8-й нед после рождения у облученных и необлученных (контрольных) мышей, а также потомков. Уровни повреждения, наблюдаемые у новорожденных после рентгеновского, альфа-от ^{239}Pu и бета-облучения от трития свидетельствовали о большей чувствительности плода к альфа-излучению. Сравнение частоты стабильных aberrаций (реципрокные и терминальные транслокации, интерстициальные и терминальные делеции) в клетках КМ свидетельствует о большей чувствительности к альфа-, бета- и рентгеновскому облучению плода, чем взрослого животного [15].

Беременные самки мышей подвергались рентгеновскому облучению в дозах от 1 Гр до 2 Гр на 15,5-е сут гестации. Определяли частоту транслокаций в Т-лимфоцитах периферической крови, селезеночных клетках и клетках костного мозга с помощью FISH-метода окрашивания 1 и 3 хромосомных пар, когда потомству было около 20 нед. У облученных матерей транслокационные частоты демонстрировали четкий ответ на дозу, в то время как частота в клетках костного мозга при облучении в 1 Гр, была не такой высокой, как наблюдалась в других двух типах клеток (10 транслокаций в периферической крови, 14 транслокаций в клетках селезенки, 3 транслокации в клетках головного мозга) Напротив, частота у потомства

была довольно низкой, средние частоты транслокаций в трех типах клеток составляли 0,3 % при дозе 1 Гр и 0,4 % при дозе 2 Гр, но четкого ответа на дозу не наблюдалось ни в одном из трех типов исследованных клеток. Авторы пришли к выводу, что фетальные клетки чувствительны к индукции хромосомных aberrаций, но aberrантные клетки не персистируют, поскольку фетальные стволовые клетки, имеющие aberrации, погибают [16].

У мышей-самок линии СВА определяли частоту доминантных и рецессивных летальных мутаций, индуцированную хроническим гамма-излучением в суммарной дозе 160 рад с мощностью дозы 0,03 рад/мин с 10-го по 14-ый день гестации. Был выявлен повышенный процент (10 %) рецессивных мутаций, что соответствовало частоте мутаций $6,3 \times 10^{-4}$ мутаций/рад/геном. В то же время не выявлено никаких доминантных мутаций и никаких эффектов от индуцированных рецессивных мутаций [17].

В исследовании [18] авторы сосредоточились на изучении клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе дефектов передних конечностей у мышей, серии C57BL/6J. Исследовали различные параметры, на которые прямо или косвенно влияет облучение. Плоды подвергались воздействию рентгеновского излучения в дозе 3 Гр на 14-е сут после зачатия и обследовались на наличие дефектов верхних конечностей на 15, 16, 17 и 19-е сут гестационного развития. Средняя длина теломер оценивалась на 12, 13 и 19-е сут после зачатия. Было установлено, что у облученных плодов с дефектами передних конечностей укорочены теломеры, а также что различные пороки развития, возникающие после внутриутробного облучения, обусловлены дефицитом p53 и, кроме того, стадией развития, на которой эмбрион был облучен. Укорочение теломер наблюдалось, когда становилось очевидным формирование пороков развития [18].

Известно, что новые хромосомные aberrации формируются и экспрессируются при последующих митотических делениях клеток. Этот эффект интенсивно изучался на преимплантационных мышинных эмбрионах [19]. Эмбрионы были подвергнуты рентгеновскому облучению в дозе 1 Гр и нейтронному облучению в этой же дозе в течение первого часа после зачатия. Исследование проводилось на 1, 2, 3-м митозе после облучения рутинным методом с помощью окрашивания раствором Гимза и с помощью метода G-band. При рентгеновском облучении частота aberrаций уменьшалась от 1 до 3-го митоза, тогда как после нейтронного облучения она уменьшалась от 1 до 2-го митоза, но затем увеличивалась в 3-м митозе. При обоих видах облучения наблюдались: хромосомные разрывы, кольца, дицентрики, реципрокные транслокации [19].

Исследование [20] проводилось на преимплантационных эмбрионах мышей. Частота хромосомных aberrаций (ХА) измерялась на первых трех митотических делениях клетки после воздействия рентгеновского и нейтронного излучения от 2 до 4 Гр. При обоих видах излучения наблюдались в основном хроматидные разрывы при более поздних митотических делениях клетки, в то время как хромосомные разрывы наблюдались при первых пострадиационных митотических делениях клетки [20].

В других экспериментах [21] беременные мыши подвергались рентгеновскому и нейтронному облучению в дозе 0,5 Гр через час после зачатия. Зиготы развивались до зрелого плода, который извлекался незадолго до рождения, для взятия биоптатов кожи и создания культуры фибробластов. Метафазы были получены из растущих

фибробластов через 48 часов, после чего был определен уровень ХА. В фибробластах плодов, облученных в стадии зиготы, наблюдалось большее количество хромосомных и хроматидных разрывов, чем в фибробластах из необлученных плодов [21].

Исследование [22] проводилось на мышинных популяциях. Беременных самок подвергали рентгеновскому облучению в дозе 2 Гр на 6 и 15-е сут после зачатия. Исследовались клетки щитовидной железы и селезенки методом FISH, окрашивали 1 и 3 пары хромосом. При облучении плодов на более ранней стадии развития (6-е сут) до органогенеза щитовидной железы, наблюдаемая в результате частота транслокаций была значительно ниже, чем у мышей на более поздней стадии развития (15-е сут). Эти результаты свидетельствуют о том, что после облучения плода тканевые стволовые клетки проявляют радиационный эффект в основном тогда, когда облучение происходит в клетках, которые были интегрированы в ткань. Эмбриональные стволовые клетки, которые были повреждены до интеграции в нишу, могут подвергаться негативному отбору из-за апоптоза [22].

Влияние внутриутробного облучения на геном человека

Данные о влиянии внутриутробного облучения на геном человека немногочисленны (табл. 2). Они касаются в основном лиц, подвергшихся внутриутробному облучению при рентгенодиагностике, радиотерапии злокачественных новообразований, а также облучение во время аварии на Чернобыльской АЭС, работниц ПО «Маяк», сбросов радиоактивных отходов ПО «Маяк» в реку Течу, атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки в Японии.

Основными предметами интереса, касающимися радиобиологического воздействия на человеческий плод, являются соматические и генетические эффекты. Как известно, облучение плода соответствующими дозами в период бластогенеза в основном вызывает пренатальную гибель плода с последующей абсорбцией; облучение на стадии эмбриогенеза в основном вызывает аномалии скелета или органов; облучение в период плода, в основном приводит к торможению роста, повреждению центральной нервной системы. Считается, что с 7–36-е сут после зачатия является особенно радиочувствительной фазой для человеческого эмбриона. Радиационное воздействие в течении первых 6 недель развития плода вызовет хромосомные aberrации (мозаицизм) с высокой вероятностью [23].

В работе [24] представлены данные об эффектах у потомка, который был подвергнут терапевтическому облучению в дозе 40 Гр по поводу рака шейки матки у матери на 30–33-ой неделе беременности матери. При цитогенетических исследованиях методом G-band у него была зарегистрирована повышенная частота хроматидных и хромосомных разрывов [24].

Грубые хромосомные перестройки в культуре лимфоцитов периферической крови описаны у ребенка, подвергшегося терапевтическому облучению внутриутробно в связи с лечением матери на 5–6-ом месяце беременности по поводу злокачественного новообразования шейки матки. Общая поглощенная доза облучения матери составила 14350 Р. Использовался стандартный цитогенетический метод с помощью красителя Гимза, который показал увеличение митозов с хромосомными aberrациями (фрагменты, хроматидные и изохроматидные разрывы, делеции, дицентрики, кольцевые хромосомы): в 1 год жизни – 6,6 %, во 2 год – 15 %, в 3 год – 20 %, на 4 год процент aberrантных митозов снизился до 13,6 % [25, 26].

Таблица 2

Результаты цитогенетических исследований внутриутробно облученных лиц
Results of cytogenetic studies of individuals irradiated in utero

Автор исследования год	Вид экспериментальной группы	Вид облучения	Дозы	Фаза внутриутробного развития	Метод исследования	Эффекты
H.Gustavson, S. Jagell, H. K: son Blomquist & I. Nordenson, 1981	Плод человека	Терапевтическое облучение, по поводу рака шейки матки у матери	40 Гр	30–33 нед беременности	G-band	Хроматидные и хромосомные разрывы
Kucerova M., 1970, 1967	Плод человека	Терапевтическое облучение, по поводу рака шейки матки у матери		5–6 мес беременности	Рутинный метод с помощью окрашивания раствором Гимза.	Фрагменты, хроматидные и изохроматидные разрывы, делеции, дисцентрики, кольцевые хромосомы
Neumeister K., Wasser S., 1985, 1984	Плод человека	Диагностическое облучение	0,1–20,0 сГр	Аntenатальный период	Рутинный метод с помощью окрашивания раствором Гимза.	Хроматидные разрывы, пробелы. Другие aberrации хромосом
Bloom A.D., Neriishi Sh., Archer P.G., 1968	Плод человека	Облучение при бомбардировке Хиросимы и Нагасаки	1,04–1,77 Гр	2 и 3 триместр беременности		Дисцентрики, транслокации, кольцевые хромосомы, свободные парные фрагменты
K. Ohtaki, R. Sposto, Y. Kodama, M. Nakano, A.A. Awa, 1993	Плод человека	Облучение при бомбардировке Хиросимы и Нагасаки	0,201 Зв		G-band	Анеуплоидные, гиподиплоидные, гипердиплоидные клетки
Михайлова Г.Ф., 2006	Плод человека	Облучение в результате аварии на ЧАЭС		0–8 нед	Рутинный метод с помощью окрашивания раствором Гимза, FISH метод	Аберрации хромосомного типа, дисцентрики, кольца, стабильные aberrации
Ye. I. Stepanova, V. Yu. Vdovenko, Zh. A. Misharina, V. I. Kolos, L. P. Mischenko, 2016	Плод человека	Облучение в результате аварии на ЧАЭС	1 группа: 10,0 – 376,0 мЗв; 2 группа: 10,5 – 72,1 мЗв		G-band	Аберрации стабильного типа (терминальные делеции), нестабильные aberrации
Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С., Балева Л.С., Сипягина А.Е., 2006	Плод человека	Облучение в результате аварии на ЧАЭС			5-БДУ	Парные фрагменты, центромерные разрывы, делеции, дисцентрики, кольца, реципрокные транслокации, инверсии
Киселева Е.В., Возилова А.В., 2018	Плод человека	Сброс радиоактивных отходов ПО «Маяк», в реку Теча	480 мГр		G-band	Дисцентрики, реципрокные транслокации
Q.-J. Liu, X. Lu, H. Zhao, 2013	Плод человека	Техногенное облучение	1,82 Гр	19 нед беременности	FISH метод, метод подсчета дисцентрических хромосом (ДХ)	Дисцентрические хромосомы, транслокации
Н.С.Кузьмина, И.И. Сусков, 2002	Плод человека	Облучение в результате аварии на ЧАЭС			5-БДУ	Делеции, без парных фрагментов
Е.И. Степанова, В.Ю. Вдовенко, Ж.А. Мишарина, 2002, 2007	Плод человека	Облучение в результате аварии на ЧАЭС	1 группа: 10–376,0 мЗв; 2 группа: 10,5–72,1 мЗв		G-band	Стабильные и нестабильные aberrации
Ю.Р. Ахмадуллина, А.В. Возилова, А.В. Аклеев, 2020	Плод человека	Сброс радиоактивных отходов ПО «Маяк», в реку Течу	0.001–4 Гр		Микроядерный тест	Повышение частоты лимфоцитов с микроядрами
Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, Н.М. Карахан, Н.И. Егорова, 2019	Плод человека	Облучение в результате аварии на ЧАЭС				Транслокации, делеции, повышение уровня нестабильных aberrаций, генные мутации, репарация повреждения ДНК, экспрессия генов генной сети TP53
Miller R.W., 1969	Плод человека	Облучение при бомбардировке Хиросимы и Нагасаки	1,04–1,77 Гр	2 и 3 триместр беременности		Дисцентрики, транслокации, кольцевые хромосомы, свободные парные фрагменты

В работе [27] описаны последствия внутриутробного облучения при диагностических обследованиях. Были проведены исследования эмбрионов после аборта и клиническое и генетическое исследование 23 детей, облученных внутриутробно в дозе 0,1–20,0 сГр. Цитогене-

тический анализ клеток у детей, облученных в антенатальном периоде, с помощью красителя Гимза, выявил в 7 случаях хроматидные разрывы и пробелы, в 3 случаях другие aberrации хромосом. На этом этапе исследования авторы сделали вывод о том, что облучение плода не

является показанием к прерыванию беременности, если доза не превышала 10 сГр. В дальнейшем при 10-летнем наблюдении 73 детей, подвергшихся антенатальному облучению в дозе до 10 сГр, не было выявлено врожденных пороков развития, которые могли быть связаны с облучением. Клиническое и лабораторное обследование этих детей не выявило нарушений в состоянии их здоровья [27].

Исследование проводилось у 30 детей в возрасте от 10 месяцев до 7,5 лет. Цитогенетические показатели у детей, облученных внутриутробно, не отличались от таковых в контрольной группе [23].

Исследования лиц, подвергшихся внутриутробному облучению в дозе не менее 1 Гр в период атомного взрыва лиц в Хиросиме и Нагасаки в Японии, выявили значительное повышение уровня хромосомных нарушений по сравнению с контролем. Так, у жителей Хиросимы и Нагасаки, облученных внутриутробно в дозе 104–477 рад, в 13 раз чаще по сравнению с контролем (0,52 % и 0,04 % соответственно) в культуре лимфоцитов выявлялись хромосомные aberrации типа дицентриков, транслокаций, кольцевых хромосом, свободных парных фрагментов. Эти результаты свидетельствуют о том, что как предшественники лимфоцитов, так и зрелые лимфоциты были поражены в утробе матери ионизирующим излучением. Доля аномальных клеток составила 0–37 % у детей, чьи матери подверглись воздействию доз от 100–150 рад и 0–77 %, у которых доза матери превышала 300 рад. Зависимости числа аномальных клеток от дозы выявлено не было. Судя по типам обнаруженных аномалий, некоторые из исследованных клеток находились в своем первом постэкспозиционном делении. Было обнаружено, что дицентрические хромосомы и кольца имеют связанные фрагменты, указывающие на то, что с момента образования кольца или дицентрической хромосомы разделения не произошло. Это говорит о том, что лимфоциты, сформированные в раннем возрасте, могут обладать способностью к долгосрочному, возможно, пожизненному выживанию [28, 29].

При обследовании группы лиц, подвергшихся антенатальному облучению в дозе не менее 1 Гр в период атомного взрыва, в 39 % случаев выявлены хромосомные нарушения при 4 % в контроле [25].

Цитогенетические исследования [30] лиц, подвергшихся внутриутробному облучению во время взрыва атомной бомбы в Хиросиме, проводились методом G-band для определения частоты анеуплоидных клеток через 40 лет после облучения. Исследование состояло из основной группы лиц (74 мужчины и 50 женщин), доза облучения которых составила в среднем 0,201 Зв, и контрольной группы (76 мужчин и 64 женщины). Не было обнаружено зависимости частоты анеуплоидных клеток от дозы облучения [30].

Исследование [31] проводилось через 6 лет после аварии на ЧАЭС, в Брянской области. Загрязненность радионуклидами ^{137}Cs данного населенного пункта составляла 322 КБк/м² в группе детей, облучившихся во время аварии на ЧАЭС внутриутробно, в различные периоды пренатального развития и проживающих впоследствии на загрязненных радионуклидами территориях. Окрашивание препаратов проводилось по методу Гимза и FISH – методу. Наибольшая частота aberrаций была хромосомного типа, а также суммарная частота дицентриков и колец – aberrаций-маркеров радиационного воздействия, наблюдалась у детей, облученных в I гестационном периоде развития плода (0–8 нед). Все дети, облученные в период аварии на стадии I гестационного периода, являлись

носителями стабильных aberrаций (аномальные моноцентрики). Результаты проведенного через 10 лет исследования у этих же подростков позволили сделать следующий основной вывод: частота нестабильных aberrаций хромосомного типа за счет процессов элиминации из периферической крови поврежденных клеток незначительно снижается со временем, но остается выше контрольного уровня, в то время как частота стабильных aberrаций, наоборот, имеет тенденцию к некоторому повышению [31].

Исследование [32] проводилось с целью изучить генетические эффекты у детей, подвергшихся внутриутробному облучению в результате аварии на ЧАЭС, с учетом суммарных и эквивалентных доз облучения на красный костный мозг. Исследовалась 3 группы, в которые входили 1144 чел: в 1-ю группу вошли дети, рожденные от матерей, которых в момент аварии эвакуировали из г. Припять; во 2-ю группу вошли дети, рожденные от матерей, которые продолжали жить в районах с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs более 555 КБк/м²; в контрольную группу вошли дети 1986 г. рождения, проживающие в радиологически безопасном регионе Украины. В 1-ой группе общая доза облучения плода, и доза на красный костный мозг не различались и варьировали от 10,0 до 376,0 мЗв. 2-ая группа: кумулятивная доза облучения в течение всего времени проживания на загрязненной территории, включая внутриутробный период, были 10,5–72,1 мЗв, и эквивалентная доза на красный костный мозг была 14,1–81,7 мЗв. Цитогенетические тесты проведены с использованием методов дифференциального окрашивания G-band. В 1 группе частота структурных аномалий составила $9,07 \pm 1,34/100$ клеток, в контрольной группе – $2,47 \pm 0,28/100$ клеток, $p < 0,01$. Большинство aberrаций стабильного типа были представлены делециями – $4,18 \pm 0,71/100$ клеток, против контрольной группы $0,47 \pm 0,13$, $p < 0,05$. Средняя частота хромосомных aberrаций во 2-ой группе составила $7,63 \pm 2,92$ на 100 клеток, что превышало эти значения в контрольной группе – $2,47 \pm 0,28$ на 100 клеток. Частота стабильных aberrаций составила $4,23 \pm 1,06$ на 100 клеток, против $0,43 \pm 0,19$ в контрольной группе ($p < 0,05$). Количество нестабильных aberrаций было $1,75 \pm 0,25$ на 100 клеток, против $0,47 \pm 0,13$ в контрольной группе, $p < 0,05$. Среди стабильных aberrаций больше всего встречались терминальные делеции [32].

Комплексное исследование [33] геномной нестабильности было проведено у детей, постоянно проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС (16–18 Ки/км², ^{137}Cs), подвергшихся низкоинтенсивному облучению на различных стадиях онтогенеза; дети, подвергшиеся постнатальному облучению в 1986 г. (родившиеся до аварии); дети, подвергшиеся внутриутробному облучению во время аварии в 1986 г.; дети облученных родителей, родившиеся после аварии в 1987–1992 гг. и в 1994–2000 гг. Во всех исследуемых группах облученных детей наблюдались повышенные частоты определенных радиационно-индуцированных хромосомных aberrаций (парные фрагменты, центромерные разрывы, делеции, дицентрики, кольца, реципрокные транслокации, инверсии). Исследование проводили с помощью дифференциального окрашивания сестринских хроматид, с использованием 5 БДУ (5 – бромдезоксимуридина), а также сниженная активность синтеза геномной ДНК в лимфоцитах, и особенности в индивидуальной гетерозиготности генов, кодирующих структурные и ферментные белки крови. Была обнаружена увеличенная радиочувствительность генома лимфоцитов к облучению *in vitro*

у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях [33].

Проведено экспериментальное изучение экспрессии геномной нестабильности с использованием тестирующего облучения в лимфоцитах периферической крови 15 детей (1986–1998 г.р.), проживающих на территориях с радионуклидными загрязнениями (свыше 15 Ки/км² по ¹³⁷Cs, Новозыбковский район Брянской области). У 5 детей, облученных внутриутробно в 1986 г., этот феномен изучен в 3 последовательных клеточных генерациях (митозах). Исследование проводили с помощью дифференциального окрашивания сестринских хроматид, с использованием 5 БДУ (5 – бромдезоксинуридина). Во всех вариантах эксперимента существенных различий в частоте хроматидных фрагментов в 1, 2, 3-ем митозах не выявлено, отмечена тенденция к увеличению частоты делегированных хромосом, не сопровождающихся парными фрагментами. Полученные данные свидетельствуют о реальности экспрессируемости индуцированной геномной нестабильности в потомках многократно поделившихся клеток растущего организма, подвергшихся пролонгированному воздействию низких уровней радиации [34].

Изучены соматические и генетические эффекты у детей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в период внутриутробного развития и на последующих этапах онтогенеза, с учетом доз общего облучения и эквивалентных доз облучения красного костного мозга. Обследовано 1144 ребенка. Установлено наличие прямой корреляционной связи между эквивалентной дозой облучения красного костного мозга и частотой поврежденных хромосомного аппарата соматических клеток. Для цитогенетического исследования использовали дифференциальную G-окраску хромосом. У обследованных контингентов установлен более высокий уровень стабильных и нестабильных хромосомных aberrаций. Увеличение частоты повреждений хромосомного аппарата у детей в отдаленные сроки после острого внутриутробного облучения, по-видимому, обусловлено радиационно-индуцированной хромосомной нестабильностью в потомках многократно поделившихся облученных клеток растущего организма, а также поступлением в периферическую кровь определенной доли aberrантных клеток, происходящих из облученных гемопоэтических предшественников [35].

При медико-биологическом мониторинге состояния здоровья поколений населения из регионов радионуклидного загрязнения в результате Чернобыльской аварии формирование референсных когорт наблюдения детей проводили с учетом особенностей радионуклидного спектра, выхода короткоживущего радионуклида ¹³¹I и долгоживущих радионуклидов ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr, разнообразных путей их поступления; в референсные когорты были включены дети 1, 2, 3-го поколений, проживающие в радиационно-загрязненных регионах с уровнем загрязнения почв по ¹³⁷Cs свыше 556 кБк/м² и рожденные от облученных родителей (в том числе подвергшиеся воздействию ионизирующей радиации в период внутриутробного развития). В обследуемой популяции детей встречаются в различных комбинациях все типы хромосомных нарушений, характерные как для прямого мутагенного действия радиации, так и пострадиационной индукции геномной нестабильности. При сравнении цитогенетических показателей у детей из регионов радионуклидной контаминации и проживающих в радиационно-чистых территориях выявлено повышение уровня как нестабильных и структурных хромосомных aberrаций, так и особенно стабильных хромосомных

aberrаций (транслокаций, делеций). Таким образом, к медико-биологическим предикторам, связанным с воздействием ионизирующего излучения в диапазоне малых доз, относятся: геномная нестабильность, хромосомные aberrации, генные и хромосомные мутации, репарация повреждений ДНК, экспрессия генов геномной сети TP53, структурно-функциональные нарушения генома иммунокомпетентных клеток [36].

В отдаленные сроки после Чернобыльской катастрофы проведено цитогенетическое обследование 42 детей, облученных внутриутробно, и 15 детей контрольной группы с применением метода дифференциальной G-окраски хромосом лимфоцитов периферической крови. Установлено, что среднегрупповая частота aberrантных клеток и хромосомных aberrаций у детей, облученных *in utero*, достоверно превышала показатели контроля. Отдаленные цитогенетические последствия острого внутриутробного облучения характеризовались преобладанием aberrаций хромосомного типа, главным образом за счет стабильных повреждений хромосом. При хроническом воздействии малых доз ионизирующего излучения наблюдалось увеличение частоты как стабильных, так и нестабильных хромосомных aberrаций [37].

В 1950-е гг. ПО «Маяк» жидкие радиоактивные отходы сбрасывал в реку Течу, в результате жители прибрежных сел подверглись повышенным уровням комбинированного (внутреннего и внешнего) хронического облучения. Для цитогенетического исследования использовалась методика G-band. Показано, что в группе лиц, подвергшихся внутриутробному и постнатальному облучению (доза 480 мГр), частота нестабильных хромосомных aberrаций (дигцентриков и обменных aberrаций) была выше, чем у необлученных, и у лиц, подвергшихся только постнатальному облучению (доза 900 мГр). Средняя доза облучения, поглощенная в КМ в группе внутриутробно и постнатально облученных была примерно в два раза ниже, чем у постнатально облученных лиц. Полученные предварительные данные авторы объяснили эффектом повреждения клеток-предшественников T-лимфоцитов в КМ во время внутриутробного развития [38].

В следующем исследовании оценивались частоты T-лимфоцитов периферической крови с микроядрами у жителей прибрежных сел реки Течи, которые в 1950-х гг. подвергались хроническому радиационному воздействию. Исследование проводилось в отдаленный период после начала радиационного воздействия – через 40–60 лет. Облученные лица были представлены двумя группами: лица, облучение которых началось внутриутробно и продолжилось в постнатальный период; лица, облучение которых пришлось только на постнатальный период. Кумулятивная доза облучения красного костного мозга (ККМ) варьировала от 0,001 до 4 Гр. Результаты исследования показали, что частота лимфоцитов с микроядрами у облученных женщин была значительно выше, чем у облученных мужчин. Частота лимфоцитов с микроядрами у внутриутробно облученных людей была значительно ниже, чем у постнатально облученных людей, и ниже, чем в группе сравнения. При исследовании влияния кумулятивной дозы излучения на ККМ было выявлено повышение частоты лимфоцитов с микроядрами у женщин, подвергшихся воздействию в дозах 0,1–0,49 Гр [39].

Qing-Jie Liu et al (2013), изучали инцидент, который произошел в Китае. Женщина на 19-ой неделе беременности периодически подвергалась воздействию источника внешнего облучения, найденного ее мужем, в течение

ние нескольких дней. Девочка родилась на 37-ой неделе беременности. У девочки, по результатам анализа методом подсчета дицентрических хромосом (ДХ), через 7,5 лет биодозиметрическая доза составила 0,47 Гр, через 16 лет – 0 Гр. По FISH анализу, через 16 лет – 0,6 Гр. Доза внутриутробного облучения, рассчитанная для девочки в момент радиационного воздействия составила 1,82 Гр (поглощённая доза в тканях плода, подвергнувшегося внутриутробному воздействию, была ретроспективно оценена в соответствии с поправочным коэффициентом дозы, рассчитанной по данным матери). Радиационно-индуцированные ДХ со временем элиминировались;

частота транслокаций, определенных на основе FISH метода, также снизилась [40].

Заключение

Таким образом, анализ доступных литературных данных позволяет заключить, что, ионизирующее излучение приводит к изменениям генома, проявляющимся нестабильными и стабильными хромосомными aberrациями, которые зависят от вида излучения и мощности, фазы внутриутробного развития в момент облучения. В то же время следует отметить, что информация о состоянии генома у людей, подвергнувшихся внутриутробному облучению, крайне ограничена.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- ICRP. Pregnancy and Medical Radiation. ICRP Publication 84 // Ann ICRP. 2000. V.30, No. 1. P. 1–43.
- UNSCEAR 2006 Report. Effects of Ionizing Radiation. V.2. New York: United Nations, 2009. 334 p.
- ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // Ann ICRP. 2012. V.41, No. 1–2. P. 1–332. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
- Биологические эффекты пренатального облучения // Материалы Научного комитета ООН по воздействию атомной радиации. Тридцать четвертая сессия НКДАР ООН. Вена: НКДАР ООН, 1985. 161–182 с.
- Сивочалова О.В., Радинова Г.К. Медико-экологические аспекты проблемы охраны репродуктивного здоровья, работающих России // Мед. труда и пром. экол. 1999. № 3. С. 1–5.
- Wakeford R., Little M.P. Risk Coefficients for Childhood Cancer after Intrauterine Irradiation: a Review // Int. J. Radiat. Biol. 2003. V.79, No. 5. P. 293–309. DOI: 10.1080/0955300031000114729.
- Окладникова Н.Д. Изучение хромосом в лейкоцитах культуры периферической крови подростков, подвергнувшихся облучению в антенатальном периоде развития // Бюллетень радиационной медицины. 1972. № 2. С. 86–91.
- Окладникова Н.Д., Бурак Л.Е., Патрушева Н.В. Состояние хромосомного аппарата лимфоцитов периферической крови внуков работников, подвергнувшихся профессиональному радиационному воздействию // Бюллетень радиационной медицины. 1989. № 3. С. 101–107.
- Бурак Л.Е., Окладникова Н.Д., Петрушкина Н.П., Мусаткова О.Б. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови внуков лиц, подвергнувшихся профессиональному радиационному воздействию // Мед. радиология. 1993. Т.38, № 8. С. 19–20.
- Окладникова Н.Д., Бурак Л.Е., Дудченко Н.Н. Цитогенетическая характеристика соматических клеток у первого поколения облученных людей // Вопросы радиационной безопасности. 2005. № 1. С. 45–48.
- Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 1988. 375 с.
- Радиационная медицина / Под ред. Ильина Л.А. М.: АТ, 2004. 992 с.
- Upton A.C. Historical Perspectives on Radiation Carcinogenesis // Radiation Carcinogenesis. Ed. Upton A.C., Albert R.E., Burns F.J., Shire R.E., eds. New York, NY: Elsevier, 1986. P. 1–10.
- Little J.B. Radiation Induced Genomic Instability // Int. J. Radiat. Biol. 1998. V.74, No. 6. P. 663–671. DOI: 10.1080/095530098140925.
- Kozłowski R., Bouffler S.D., Haines J.W., Harrison J.D., Cox R. In Utero Haemopoietic Sensitivity to Alpha, Beta or X-Irradiation in CBA/H mice // Int. J. Radiat. Biol. 2001. V.77, No. 7. P. 805–815. DOI: 10.1080/09553000110053161.
- Nakano M., Kodama Y., Ohtaki K., Nakashima E., Niwa O., Toyoshima M., Nakamura N. Chromosome Aberrations do not Persist in the Lymphocytes or Bone Marrow Cells of Mice Irradiated in Utero or Soon after Birth Source // Int. J. Radiation Research. 2007. V.167, No. 6. P. 693–702. DOI: 10.1667/RR0718.1.
- Rönnbäck C. Dominant and Recessive Effects of Induced-Lethals in Female Mice by Exposure to Gamma-Irradiation During the 10th to 14th Day of Intrauterine Life // Int. J. Mutat. Res. 1978. V.49, No. 1. P. 61–70. DOI: 10.1016/0027-5107(78)90078-7.
- Derradji H., Bekaert S., De Meyer T., Jacquet P., El-Ardat K. A., Ghardi M., Arlette M., Baatout S. Ionizing Radiation-Induced Gene Modulations, Cytokine Content Changes and Telomere Shortening in Mouse Fetuses Exhibiting Forelimb Defects // Int. J. Developmental Biology. 2008. V.322, No. 2. P. 302–313. DOI: 10.1016/j.ydbio.2008.07.032.
- Weissenborn U., Streffer C. Analysis of Structural and Numerical Chromosomal Anomalies at the First, Second, and Third Mitosis after Irradiation of One-Cell Mouse Embryos with X-Rays or Neutrons // Int. J. Radiat. Biol. 1988. V.54, No. 3. P. 381–394. DOI: 10.1080/09553008814551771.
- Streffer C. Chromosomal Damage in Preimplantation Mouse Embryos and Its Development Through the Cell Cycle // Int. J. Mutat. Res. 1993. V.299, No. 3–4. P. 313–315. DOI: 10.1016/0165-1218(93)90108-p.
- Wright E.G. Inherited and Inducible Chromosomal Instability: A Fragile Bridge Between Genome Integrity Mechanisms and Tumorigenesis // Int. J. Pathol. 1999. V.187, No. 1. P. 19–27. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199901)187:1<19::AID-PATH233>3.0.CO;2-1.
- Hamasaki K., Landes R.D., Noda A., Nakamura N., Kodama Y. Irradiation at Different Fetal Stages Results in Different Translocation Frequencies in Adult Mouse Thyroid Cells // Int. J. Radiation Research. 2016. V.186, No. 4. P. 360–366. DOI: 10.1667/RR14385.1.
- Neumeister K., Wasser S. Clinical Data for Radiation Embryology. Investigation Programme 1967, Report 1984 // Int. J. Radiat. Environ. Biophys. 1985. V.24, No. 3. P. 227–237. DOI: 10.1007/BF01209526.
- Gustavson K.H., Jagell S., Blomquist H.K., Nordenson I. Microcephaly, Mental Retardation and Chromosomal Aberrations in a Girl Following Radiation Therapy During Late Fetal Life // Int. J. Acta Radiologica: Oncology. 1981. V.20, No. 3. P. 209–212. DOI: 10.3109/02841868109130197.
- Kucerova M. Long-Term Cytogenetic and Clinical Control of a Child Following Intrauterine Irradiation. Acta Radiol. Therap. Phys. Biol. 1970;9;4:353–361. DOI: 10.3109/02841867009129111.
- Kucerova M. Chromosome Analysis of an Infant after Intrauterine Irradiation // Acta Radiol. 1967. V.6, No. 5. P. 410–413.
- Neumeister K., Wasser S. Findings in Children after Radiation Exposure in Utero from X-Ray Examination of Mothers: Results from Children Studied after One to Ten Years. In: Effects of Prenatal Irradiation with Special Emphasis on Late Effects. CEC Report 8067-EN. Brussels: Commission of the European Communities, 1984.
- Bloom A.D., Neriishi S., Archer P.G. Cytogenetic of the in-Utero Exposed of Hiroshima and Nagasaki // Lancet. 1968. V.2, No. 7558. P. 10–12. DOI: 10.1016/s0140-6736(68)92887-0.
- Miller R.W. Delayed Radiation Effects in Atomic-Bomb Survivors. Major Observations by the Atomic Bomb Casualty Commission are Evaluated // Science. 1969. V.166, No. 3905. P. 569–574. DOI: 10.1126/science.166.3905.569.
- Ohtaki K., Sposto R., Kodama Y., Nakano M., Awa A.A. Aneuploidy in Somatic Cells of In Utero Exposed A-Bomb Survivors in Hiroshima // Mutation Research. 1994. V.316, No. 1. P. 49–58. DOI: 10.1016/0921-8734(94)90007-8.
- Михайлова Г.Ф. Сравнительный анализ нестабильных и стабильных хромосомных aberrаций в группах лиц, облучившихся внутриутробно во время аварии на ЧАЭС в различные периоды пренатального развития // Радиация и риск. 2006. Т.15, № 3–4. С. 157–163.
- Stepanova Ye.L., Vdovenko V.Yu., Misharina Zh.A., Kolos V.I., Mischenko L.P. Genetic Effects in Children Exposed in Prenatal Period to Ionizing Radiation after the Chernobyl Nuclear Power Plant // Exp. Oncol. 2016. V.38, No. 4. P. 272–275.
- Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С., Балева Л.С., Спягина А.Е. Проблема индуцированной геномной нестабильности как основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкодозному воздействию радиации в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т.46, № 2. С. 167–177.
- Кузьмина Н.С., Сусков И.И. Экспрессирование геномной нестабильности в лимфоцитах детей, проживающих в условиях длительного действия радиационного фактора // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т.42, № 6. С. 735–739.
- Степанова Е.И., Вдовенко В.Ю., Мишарина Ж.А. Постнатальные эффекты у детей, облученных в период внутриутробного развития, в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т.47, № 5. С. 523–529.
- Балева Л.С., Спягина А.Е., Карахан Н.М., Егорова Н.И. Медико-биологический мониторинг состояния здоровья поколений населения из регионов радионуклидного загрязнения // Экологическая, промышленная и энергетическая безопасность – 2019: Материалы международной научно-практической конференции 23 – 26 сентября 2019 г. Севастополь: СевГУ, 2019. 215–221.
- Степанов Е.И., Мишарина Ж.А., Вдовенко В.Ю. Отдаленные цитогенетические эффекты у детей, облученных внутриутробно в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т.46, № 6. С. 700–703.
- Киселева Е.В., Возилова А.В. Влияние хронического облучения на частоту нестабильных хромосомных aberrаций у населения прибрежных сел реки Теча // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: Сборник материалов конгресса молодых ученых, 24–25 мая 2018 г. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2018. 101–102.
- Ахмадулина Ю.Р., Возилова А.В., Аклеев А.В. Исследование поврежденных ДНК лимфоцитов периферической крови методом микроядерного теста у жителей прибрежных сел реки Течи, подвергнувшихся хроническому облучению внутриутробно и постнатально // Генетика. 2020. Т.56, № 4. С. 463–470.
- Liu Q.J., Lu X., Zhao H., Chen S., Wang M.M., Bai Y., Zhang S.L., Feng J.B., Zhang Z.H., Chen D.Q., Ma L.W., Jia T.Z., Liang L. Cytogenetic Analysis in 16-Year Follow-up Study of a Mother and Fetus Exposed in a Radiation Accident in Xinzhou, China // Mutat. Res. 2013. V.755, No. 1. P. 68–72. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.05.015.

REFERENCES

- ICRP. Pregnancy and Medical Radiation. ICRP Publication 84. Ann ICRP. 2000;30:1:1–43.
- UNSCEAR 2006 Report. Effects of Ionizing Radiation. V.2. New York, United Nations, 2009. 334 p.
- ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Ann ICRP. 2012;41:1–2:1–332. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
- Biological Effects of Prenatal Radiation. Materials of the UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Thirty-Fourth Session of UNSCEAR. Vena, UNSCEAR, 1985. 161–182 p.
- Sivochalova O.V., Radionova G.K. Medical and Ecological Aspects of the Problem of Reproductive Health Protection of Workers in Russia. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya* = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 1999;3:1–5. (In Russ.).
- Wakeford R., Little M.P. Risk Coefficients for Childhood Cancer after Intrauterine Irradiation: a Review. Int. J. Radiat. Biol. 2003;79:5:293–309. DOI: 10.1080/0955300031000114729.
- Okladnikova N.D. Study of Chromosomes in Leukocytes of Peripheral Blood Culture of Adolescents Exposed to Irradiation During the Antenatal Period of Development. *Byulleten Radiacionnoy Meditsiny*. 1972;2:86–91 (In Russ.).
- Okladnikova N.D., Burak L.Ye., Patrusheva N.V. The State of the Chromosomal Apparatus of Peripheral Blood Lymphocytes of the Grandchildren of Workers Exposed to Occupational Radiation Exposure. *Byulleten Radiacionnoy Meditsiny*. 1989;3:101–107 (In Russ.).
- Burak L.Ye., Okladnikova N.D., Petrushkina N.P., Musatkova O.B. Frequency of Chromosomal Aberrations in Peripheral Blood Lymphocytes of Grandchildren of Persons Exposed to Occupational Radiation Exposure. *Meditsinskaya Radiologiya*. 1993;38:8:19–20 (In Russ.).
- Okladnikova N.D., Burak L.Ye., Dudchenko N.N. Cytogetic Characteristics of Somatic Cells in the First Generation of Irradiated People. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti* = Journal of Radiation Safety Issues 2005;1:45–48 (In Russ.).
- Yarmonenko S.P. *Radiobiologiya Cheloveka i Zhivotnykh* = Radiobiology of Humans and Animals. Moscow Publ., 1988. 375 p. (In Russ.).
- Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Ed. Ilin L.A. Moscow Publ., 2004. 992 p. (In Russ.).
- Upton A.C. Historical Perspectives on Radiation Carcinogenesis // Radiation Carcinogenesis. Ed. Upton A.C., Albert R.E., Burns F.J., Shire R.E. New York, NY, Elsevier, 1986. P. 1–10.
- Little J.B. Radiation Induced Genomic Instability. Int. J. Radiat. Biol. 1998;74:6:663–671. DOI: 10.1080/095530098140925.
- Kozlowski R., Bouffler S.D., Haines J.W., Harrison J.D., Cox R. In Utero Haemopoietic Sensitivity to Alpha, Beta or X-Irradiation in CBA/H mice. Int. J. Radiat. Biol. 2001;77:7:805–815. DOI: 10.1080/09553000110053161.
- Nakano M., Kodama Y., Ohtaki K., Nakashima E., Niwa O., Toyoshima M., Nakamura N. Chromosome Aberrations do not Persist in the Lymphocytes or Bone Marrow Cells of Mice Irradiated in Utero or Soon after Birth Source. Int. J. Radiation Research. 2007;167:6:693–702. DOI: 10.1667/RR0718.1.
- Rönnbäck C. Dominant and Recessive Effects of Induced-Lethals in Female Mice by Exposure to Gamma-Irradiation During the 10th to 14th Day of Intrauterine Life. Int. J. Mutat. Res. 1978;49:1:61–70. DOI: 10.1016/0027-5107(78)90078-7.
- Derradji H., Bekaert S., De Meyer T., Jacquet P., El-Ardat K. A., Ghardi M., Arlette M., Baatout S. Ionizing Radiation-Induced Gene Modulations, Cytokine Content Changes and Telomere Shortening in Mouse Fetuses Exhibiting Forelimb Defects. Int. J. Developmental Biology. 2008;322:2:302–313. DOI: 10.1016/j.ydbio.2008.07.032.
- Weissenborn U., Streffer C. Analysis of Structural and Numerical Chromosomal Anomalies at the First, Second, and Third Mitosis after Irradiation of One-Cell Mouse Embryos with X-Rays or Neutrons. Int. J. Radiat. Biol. 1988;54:3:381–394. DOI: 10.1080/09553008814551771.
- Streffer C. Chromosomal Damage in Preimplantation Mouse Embryos and Its Development Through the Cell Cycle. Int. J. Mutat. Res. 1993;299:3:4:313–315. DOI: 10.1016/0165-1218(93)90108-p.
- Wright E.G. Inherited and Inducible Chromosomal Instability: A Fragile Bridge Between Genome Integrity Mechanisms and Tumorigenesis. Int. J. Pathol. 1999;187:1:19–27. DOI: 10.1002(SICI)1096-9896(199901)187:1<19::AID-PATH233>3.0.CO;2-1.
- Hamasaki K., Landes R.D., Noda A., Nakamura N., Kodama Y. Irradiation at Different Fetal Stages Results in Different Translocation Frequencies in Adult Mouse Thyroid Cells. Int. J. Radiation Research. 2016;186:4:360–366. DOI: 10.1667/RR14385.1.
- Neumeister K., Wasser S. Clinical Data for Radiation Embryology. Investigation Programme 1967, Report 1984. Int. J. Radiat Environ Biophys. 1985;24:3:227–237. DOI: 10.1007/BF01209526.
- Gustavson K.H., Jagell S., Blomquist H.K., Nordenson I. Microcephaly, Mental Retardation and Chromosomal Aberrations in a Girl Following Radiation Therapy During Late Fetal Life. Int. J. Acta Radiologica: Oncology. 1981;20:3:209–212. DOI: 10.3109/02841868109130197.
- Kucerova M. Long-Term Cytogenetic and Clinical Control of a Child Following Intrauterine Irradiation. Acta Radiol. Therap. Phys. Biol. 1970;9:4:353–361. DOI: 10.3109/02841867009129111.
- Kucerova M. Chromosome Analysis of an Infant after Intrauterine Irradiation. Acta Radiol. 1967;6:5:410–413.
- Neumeister K., Wasser S. Findings in Children after Radiation Exposure in Utero from X-Ray Examination of Mothers: Results from Children Studied after One to Ten Years. In: Effects of Prenatal Irradiation with Special Emphasis on Late Effects. CEC Report 8067-EN. Brussels, Commission of the European Communities, 1984.
- Bloom A.D., Neriishi S., Archer P.G. Cytogenetic of the in-Utero Exposed of Hiroshima and Nagasaki. Lancet. 1968;2:7558:10–12. DOI: 10.1016/s0140-6736(68)92887-0.
- Miller R.W. Delayed Radiation Effects in Atomic-Bomb Survivors. Major Observations by the Atomic Bomb Casualty Commission are Evaluated. Science. 1969;166:3905:569–574. DOI: 10.1126/science.166.3905.569.
- Ohtaki K., Sposto R., Kodama Y., Nakano M., Awa A.A. Aneuploidy in Somatic Cells of In Utero Exposed A-Bomb Survivors in Hiroshima. Mutation Research. 1994;316:1:49–58. DOI: 10.1016/0921-8734(94)90007-8.
- Mihaylova G.F. Comparative Analysis of Unstable and Stable Chromosomal Aberrations in Groups of Persons Irradiated in Utero During the Chernobyl Accident at Different Periods of Prenatal Development. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2006;15:3-4:157–163 (In Russ.).
- Stepanova Ye.L., Vdovenko V.Yu., Misharina Zh.A., Kolos V.I., Mischenko L.P. Genetic Effects in Children Exposed in Prenatal Period to Ionizing Radiation after the Chernobyl Nuclear Power Plant. Exp. Oncol. 2016;38:4:272–275.
- Suskov I.I., Kuzmina N.S., Suskova V.S., Baleva L.S., Sipyagina A.Ye. The Problem of Induced Genomic Instability as the Basis of Increased Morbidity in Children Exposed to Low-Intensity Radiation in Low Doses. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2006;46:2:167–177 (In Russ.).
- Kuzmina N.S., Suskov I.I. Expression of Genomic Instability in lymphocytes of Children Living Under Conditions of Prolonged Exposure to Radiation Factors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2002;42:6:735–739 (In Russ.).
- Stepanova Ye.L., Vdovenko V.Yu., Misharina Zh.A. Postnatal Effects in Children Exposed During Intrauterine Development as a Result of an Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2007;47:5:523–529 (In Russ.).
- Baleva L.S., Sipyagina A.Ye., Karakhan N.M., Yegorova N.I. Biomedical Monitoring of the Health Status of Generations of the Population from the Regions of Radionuclide Contamination. *Ekologicheskaya, Promyshlennaya i Energeticheskaya Bezopasnost – 2019* = Environmental, Industrial and Energy Security – 2019. Materials of the International Scientific and Practical Conference September 23 - 26, 2019. Sevastopol Publ., 2019. 215–221 (In Russ.).
- Stepanov Ye.L., Misharina Zh.A., Vdovenko V.Yu. Long-Term Cytogenetic Effects in Children Irradiated in Utero as a Result of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2002;46:6:700–703 (In Russ.).
- Kiseleva Ye.V., Vozilova A.V. Influence of Chronic Irradiation on Cases of Unstable Chromosomal Aberrations in the Population of the Villages of the Techa River. *Aktualnyye Voprosy Fundamentalnoy i Klinicheskoy Meditsiny* = Actual Issues of Fundamental and Clinical Medicine. Proceedings of the Young Scientists Congress, May 24–25, 2018. Tomsk Publ., 2018. 101–102 (In Russ.).
- Akhmadullina Yu.R., Vozilova A.V., Akleyev A.V. Investigation of DNA Damage in Peripheral Blood Lymphocytes by the Micronucleus Test in Residents of Coastal Villages of the Techa River Exposed to Chronic Irradiation in Utero and Postnatally. *Genetika* = Russian Journal of Genetics. 2020;56:4:463–470. (In Russ.).
- Liu Q.J., Lu X., Zhao H., Chen S., Wang M.M., Bai Y., Zhang S.L., Feng J.B., Zhang Z.H., Chen D.Q., Ma L.W., Jia T.Z., Liang L. Cytogenetic Analysis in 16-Year Follow-up Study of a Mother and Fetus Exposed in a Radiation Accident in Xinzhou, China. Mutat Res. 2013;755:1:68–72. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.05.015.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.