

Роль геномной нестабильности и экспрессии генной сети белка p53 в процессах онкогенеза в 1–2-м поколении детей, проживающих на радиационно загрязненных территориях

Л.С. Балева, В.С. Сухоруков, А.Е. Сипягина, Н.М. Карахан, А.С. Воронкова, А.Р. Садыков

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия

The role of genomic instability and expression of the p53 protein gene network in the processes of oncogenesis in first- and second-generation children living in radioactively contaminated areas

L.S. Baleva, V.S. Sukhorukov, A.E. Sipyagina, N.M. Karakhan, A.S. Voronkova, A.R. Sadykov

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

В настоящей работе для дальнейшего изучения влияния радиационного фактора на состояние здоровья жителей 1-го и 2-го поколений, подвергшихся воздействию радиации, проведены кариологические (цитологические) исследования с помощью микроядерного теста. Установлено, что наибольшие изменения были выражены у лиц 1-го поколения (у матерей) с новообразованиями. Кариологические изменения у их детей были аналогичны материнским, хотя в момент обследования данные о наличии новообразований у этих детей отсутствовали. Увеличение числа клеток со двоядынными ядрами является индикатором токсического действия радиационных факторов и дополнительным прогностическим признаком их потенциальной канцерогенной активности.

Для углубления понимания механизмов воздействия радиационного фактора на состояние здоровья жителей, подвергшихся воздействию радиации, методом Nanostring была исследована экспрессия генной сети белка p53, играющего важную роль в защите организма от развития онкологической патологии. Выявлены 24 статистически достоверно изменяющих свою экспрессию гена генной сети белка p53, среди них 5 генов, подвергшихся максимальным изменениям экспрессии, что свидетельствует о повышенном риске развития злокачественных новообразований у этих жителей. Проведенное исследование позволяет предполагать передачу специфических последствий облучения и соответственно риска онкогенеза трансгенеративно.

Ключевые слова: дети, матери, жители 1–2-го поколения радиационно-загрязненных территорий, ионизирующее излучение, технология Nanostring, цитологические (кариологические) показатели, микроядерный тест, генная сеть белка p53.

Для цитирования: Балева Л.С., Сухоруков В.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Воронкова А.С., Садыков А.Р. Роль геномной нестабильности и экспрессии генной сети белка p53 в процессах онкогенеза в 1–2-м поколении детей, проживающих на радиационно загрязненных территориях. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 81–86. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–81–86

In this investigation, karyological (cytologic) examinations using the micronucleus test were conducted to further study the influence of a radiation factor on the health of first- and second-generation residents exposed to radiation. The most changes were established to be pronounced in first-generation individuals (mothers) with neoplasms. Karyological changes in their children were similar to maternal ones although there was no evidence of neoplasms in these children at the time of examination. The increase in the number of binucleated cells is an indicator for the toxic effect of radiation factors and an additional prognostic sign of their potential carcinogenic activity.

To deepen the understanding of the mechanisms of action of the radiation factor on the health of residents exposed to radiation, the NanoString method was used to study the expression of the gene network of p53 protein that plays an important role in protecting the body against cancer. Twenty-four 24 genes statistically significantly changing the expression of the p53 protein gene network were identified; among them there were 5 genes that had undergone the maximum expression changes, which suggests that indicates there is an increased risk for malignant tumors in these residents. The study may indicate the transgenerational oncogenic transmission of the specific effects of radiation and, consequently, the risk of cancer.

Key words: children, mothers, first- and second-generation residents of radioactively contaminated areas, ionizing radiation, Nanostring technology, cytological (karyological) indicators, micronucleus p53 protein gene network.

For citation: Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Voronkova A.S., Sadykov A.R. The role of genomic instability and expression of the p53 protein gene network in the processes of oncogenesis in first- and second-generation children living in radioactively contaminated areas. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62: (1): 81–86 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–81–86

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., рук. отдела радиационной экопатологии детского возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Сипягина Алла Евгеньевна — д.м.н., гл. научн. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Карахан Наталья Марковна — к.б.н., вед. научн. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Воронкова Анастасия Сергеевна — науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
Садыков Арсений Русланович — ординатор РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

В результате аварии на ЧАЭС значительная часть детского и взрослого населения подверглась и продолжает подвергаться низкоинтенсивному воздействию малых доз радиации, проживая на территориях, загрязненных радионуклидами. В последние годы наблюдается повышение заболеваемости, тенденция к хронизации болезней, учащение случаев развития иммунодефицитных состояний, аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований. Следует отметить, что у детей, растущий организм которых обладает наибольшей радиочувствительностью, эти соматические эффекты особенно выражены [1–3].

По мнению В.А. Шевченко, наиболее сложна «оценка вероятности появления наследственных отклонений у потомков облученных людей» [4]. Автор подчеркивает, что особенно важна «разработка критериев оценки генетических последствий воздействия радиации» и учет больных детей, имеющих те или иные генные наследственные дефекты (дополнительно к спонтанному уровню).

По данным литературы, ионизирующая радиация, даже в малых дозах, вызывает цитогенетические нарушения — повреждения ДНК различного характера: двунитевые разрывы ДНК, увеличение уровня аберрантных метафаз, аббераций хроматидного и хромосомного типов (одиночные фрагменты, парные фрагменты, дицентрические, кольцевые хромосомы, транслокации, делеции) [5–8]. В этих работах геномная нестабильность определялась по уровню цитогенетических нарушений в делящихся клетках (хромосомных аббераций, сестринских хроматидных обменов и др.). Феномен геномной нестабильности в соматических клетках способен оказывать существенное влияние на состояние здоровья не только самих облученных лиц, но и их потомков, приводя, прежде всего, к повышению канцерогенного риска у части лиц. У большинства подвергнувшихся облучению детей с выраженными дисгеномными нарушениями наблюдались комбинированные отклонения, затрагивающие различные звенья иммунитета. Особенности формирования иммунного статуса у таких пациентов могут не только реализоваться в иммунодефицитных состояниях с последующим развитием или активацией инфекционных процессов, хронических заболеваний, но и провоцировать канцерогенез [9]. В последние годы в качестве альтернативного (скринингового) метода для исследования характера и наследования геномной нестабильности широко используются кариологические показатели микроядерного теста в лимфоцитах и клетках буккального эпителия [10–12].

Возникающие вследствие воздействия радиации мутационные процессы у подвергнувшегося облучению населения и возможность их трансгенерационной передачи относятся к области сложных научных проблем, связанных со многими разделами современной

медицины и радиобиологии [13–15]. Этот вопрос требует тщательного исследования с использованием современных молекулярно-генетических технологий (позволяющих судить о состоянии генетического аппарата облученных лиц и их потомков) и последующего длительного клинического наблюдения за поколениями населения, подвергнувшегося радиационному воздействию.

В настоящей работе для дальнейшего изучения влияния радиационного фактора на состояние здоровья детей 1-го и 2-го поколений, подвергшихся воздействию радиации (в частности, влияния радиационного фактора на онкогенез), методом Nanostring была исследована экспрессия генной сети белка p53, играющего важную роль в защите организма от формирования онкологической патологии [16]. Как и любой ген, ген *TP53* вовлечен во взаимодействие с большим количеством других генов и их белковых продуктов, образуя с каждым из них отрицательные и положительные обратные связи в генной сети p53. Поэтому исследование только одного, хотя и самого важного гена, в отрыве от его сети ограничивает понимание процесса канцерогенеза в условиях хронического воздействия малых доз ионизирующей радиации в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения.

Группы обследованных пациентов и методы исследования

Для оценки повышенного риска онкогенеза обследовали 36 постоянных жителей из территорий Российской Федерации, подвергшихся загрязнению радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Они составили группу наблюдения. Из 36 жителей было 13 матерей, родившихся в 1969–1987 гг., которые были отнесены к 1-му поколению, 2-е поколение составили дети, рожденные этими матерями, — всего 23 ребенка (по 1–2–3 у этих матерей) в возрасте до 17 лет (включительно).

В группу сравнения вошли 12 человек: из них 6 взрослых (1-е поколение) и 6 детей (2-е поколение) аналогичных годов рождения, проживающих в регионах, не подвергшихся радиационному воздействию.

Препараты эпителиальных клеток буккального эпителия готовили и анализировали в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека» [17] и оценивали в промилях (‰) — на 1000 просмотренных клеток.

Состояние генетического аппарата облученных лиц и их потомков исследовали путем анализа уровня экспрессии генной сети белка p53 методом Nanostring. Указанная генная сеть состоит из огромного количества генов, список которых регулярно пополняется. При создании панели для этой сети мы отобрали, по данным литературы, 102 гена, наиболее тесно связанных как на молекулярном, так и на функциональ-

ном уровнях с геном *TP53*, и 6 генов домашнего хозяйства, которые были выбраны в качестве контрольных. Итого в панели использовали 108 генов.

Экспрессия генов генной сети p53 жителей загрязненных регионов 1-го и 2-го поколений анализировалась на цифровом анализаторе нуклеиновых кислот nCounter (Nanostring technologies, США). Для анализа экспрессии генной сети p53 использовали образцы РНК, выделенные из лимфоцитов свежей периферической крови всех 48 обследуемых индивидов. Использовались два вида зондов — репортерный и захватывающий. Каждый зонд имел 50- нуклеотидную комплементарность к последовательности РНК исследуемого гена.

Полученные результаты экспрессии генов были нормированы и статистически обработаны. Обработка данных осуществлялась с помощью статистического пакета NCSS 11. Полученные в группах данные сравнивались между собой по непараметрическому критерию Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного нами ранее микроядерного теста в клетках буккального эпителия выявили ряд закономерностей [11]. Так, полученные в исследовании данные на моделях отдельных семей предварительно позволили нам рассматривать цитогенетические показатели клеток с микроядрами и протрузиями у детей в качестве предикторов канцерогенеза (рис. 1 а,б).

По сведениям литературы, микроядра и протрузии могут рассматриваться как биомаркеры канцерогенного эффекта и быть самым ранним проявлением риска рака ротовой полости, лимфатических узлов, грудной клетки [18–20]. По нашим данным, максимальные кариологические (цитологические) изменения были выражены у матерей (1-е поколение) с новообразованиями, в том числе злокачественными (щитовидной железы, молочной железы) и перенесших оперативное лечение по поводу этих заболеваний. Кариологические изменения у их детей (2-е поколение) аналогичны материнским, хотя в момент обследования данные о наличии новообразований у этих детей отсутствовали.

Таблица. Гены генной сети белка p53 с достоверно ($p < 0,05$) повышенной и пониженной экспрессией.

Гены с повышенной экспрессией		Гены с пониженной экспрессией	
<i>ST13</i>	<i>RCHY1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>RB1</i>
<i>IER3</i>	<i>TP73</i>	<i>LRDD</i>	<i>SERPINE1</i>
<i>ABCB1</i>	<i>SHISA5</i>	<i>MRAS</i>	<i>SFN</i>
<i>CASP8</i>	<i>TP63</i>	<i>CASP2</i>	<i>HSP90AA1</i>
<i>FHL2</i>	<i>IGFBP1</i>	<i>CDK6</i>	<i>MAPK8</i>
		<i>CPB2</i>	<i>THBS1</i>
		<i>PERP</i>	<i>UQCRCF1</i>

Примечание. Жирным шрифтом отмечены 5 генов с особенно значительными различиями.

Возрастание количества двуядерных клеток в ответ на действие различных мутагенных факторов (в том числе радиации) свидетельствовало об увеличении клеточной пролиферации, направленной на образование новых клеток, замещающих поврежденные или погибшие клетки. Двуядерные клетки являются полиплоидными клетками. У таких клеток выше функциональная активность и генетическая нестабильность [11]. Ряд авторов считают, что увеличение числа клеток со сдвоенными ядрами служит индикатором токсического действия радиационных факторов, а кроме того, дополнительным прогностическим признаком их потенциальной канцерогенной активности (рис. 1 в, г).

Анализ результатов обследования детей (2-е поколение), рожденных от обследованных матерей (1-е поколение), продемонстрировал схожие изменения кариологических показателей у матерей и их детей. Это свидетельствовало о возможной трансгенерационной передаче геномной нестабильности в поколениях лиц, подвергшихся воздействию радиации.

При изучении уровня экспрессии гена *TP53* между исследуемой группой наблюдения (1-е и 2-е поколение жителей радиационно-загрязненных регионов) и группой сравнения достоверных различий не обнаружено. Однако анализ генной сети указанного белка демонстрирует значимые и передающиеся по наследству изменения, заключающиеся или в повышении, или в снижении экспрессии ряда функционально важных генов.

В ходе анализа результатов, полученных с помощью технологии Nanostring, выявлено 24 статистически достоверно изменяющих свою экспрессию гена сети p53, из них выбрано 5 генов, экспрессия которых была изменена в большей степени (см. таблицу). Наиболее значимыми оказались различия для 5 генов: *ST13*, *IER3*, *BRCA1*, *LRDD*, *MRAS* (рис. 2).

По данным литературы [21], ген *ST13* ингибирует опухолевый рост при различных видах рака. Понижение экспрессии *ST13* может приводить к риску развития карциномы желудка и колоректальной карциномы. Ген *IER3* высоко экспрессируется во многих опухолевых тканях, увеличение уровня синтезируемого белка может приводить к повышению риска опухолеобразования. Активно дискутируется роль

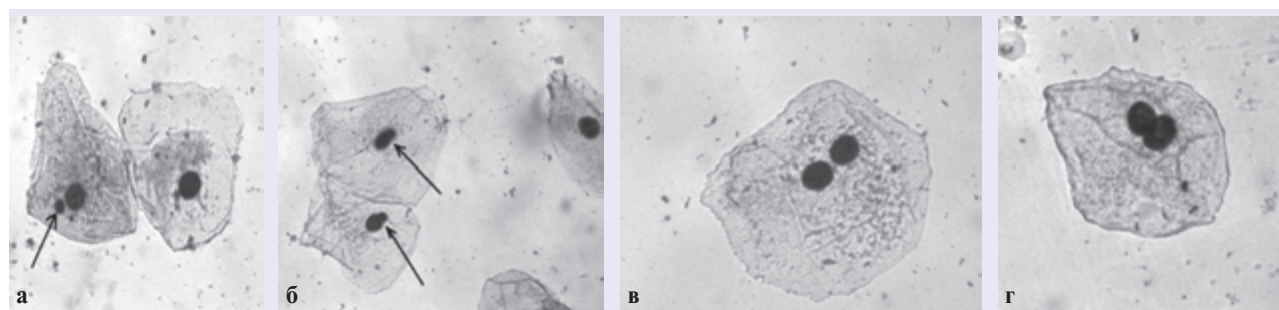


Рис. 1. Признаки потенциальной канцерогенной активности у детей 2-го поколения из регионов радиоактивного загрязнения: а — микроядро; б — протрузии, двуядерные клетки; в — изолированные, г — сдвоенные. (Собственные данные.)

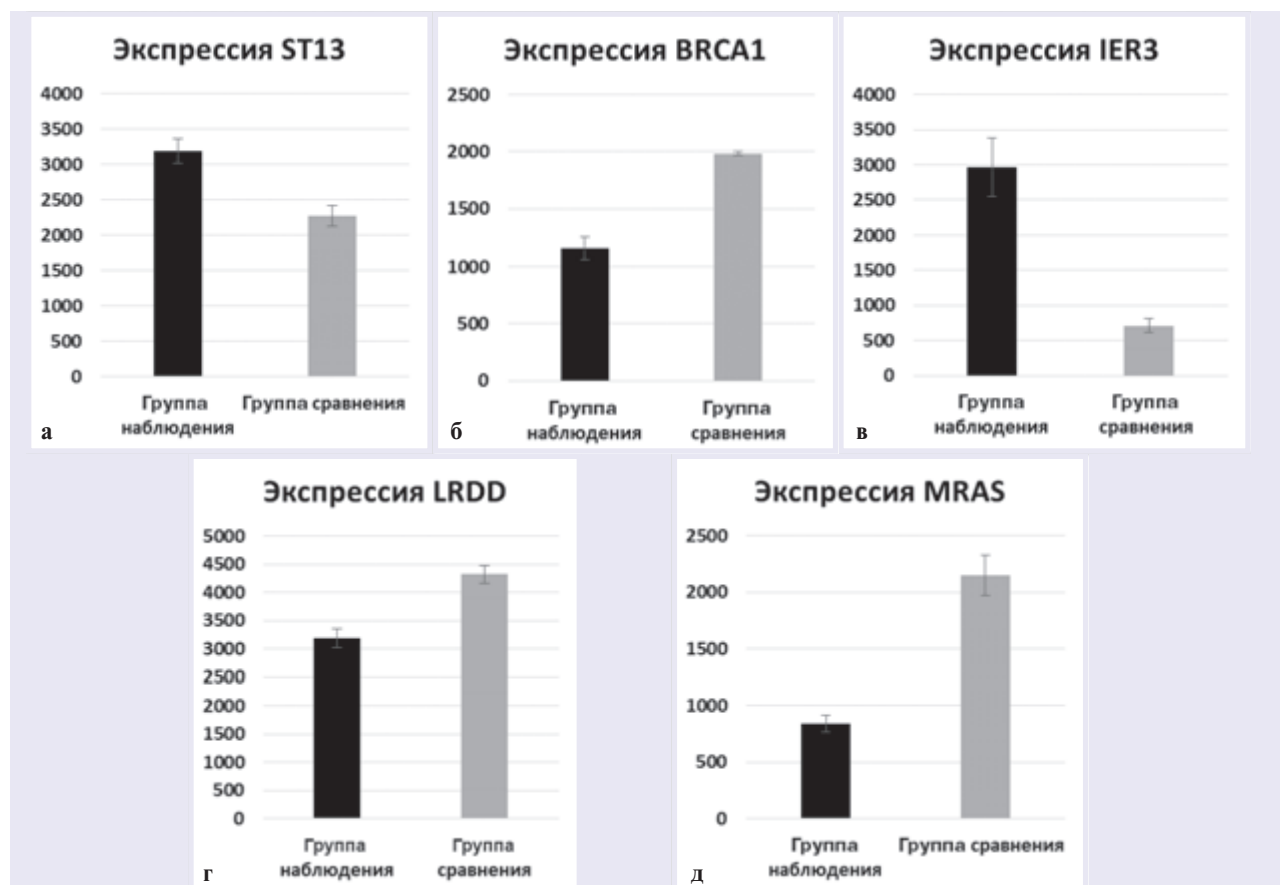


Рис. 2. Экспрессия генов ST13 (а), IER3 (б), BRCA1 (в), LRDD (г), MRAS (д) у исследуемой группы и группы сравнения. Представлены средние значения в фемтомолях и разброс данных по стандартной ошибке среднего (SEM). (Рисунки составлены вторыми.)

экспрессии этого гена в регуляции апоптоза. Имеется тесная связь между экспрессией *IER3* и мутантными *TP53*, *Ki-67*, *EGFR*, выражающаяся большими размерами и более продвинутой стадией опухоли. Понижение уровня экспрессии *BRCA1* может приводить к увеличению риска рака молочной железы и яичников [22]. Снижение уровня экспрессии генов *LRDD* и *MRAS* может обусловить снижение апоптотической активности [23, 24].

Изменения экспрессии в 4 из 5 исследуемых генов относительно значений в группе сравнения свидетельствуют о повышенном риске развития злокачественных новообразований у жителей радиационно

загрязненных территорий. Так как ген *ST13* ингибирует опухолевый рост, мы вправе были ожидать, что экспрессия этого гена будет снижена, однако в группе наблюдения его экспрессия повышена относительно значений в группе сравнения, что может являться результатом ответа организма на уже возникшую опухоль или на высокий риск ее возникновения.

Анализ данных в семейном аспекте выявил схожие изменения в экспрессии генов как у матерей, так и у их детей, причем у детей эти изменения были более ярко выражены.

Таким образом, проведенное нами пилотное исследование экспрессии генной сети белка p53

методом Nanostring позволяет предполагать возможность трансгенерационной передачи специфических последствий облучения и соответственно риска развития онкологических заболеваний.

Заключение

Полученные данные на моделях отдельных семей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, позволили нам рассматривать цитогенетические показатели клеток букального эпителия

с микроядрами и протрузиями у 2-го поколения детей в качестве предикторов канцерогенеза. Кариологические исследования с помощью микроядерного теста и анализ экспрессии генной сети белка p53 с применением технологии Nanostring подтвердили возможность использования этих методов для оценки трансгенерационной передачи геномной нестабильности и риска развития онкологических заболеваний в поколениях лиц, подвергшихся воздействию радиации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М. Состояние здоровья детского населения России, подвергшегося радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Итоги 29-летнего наблюдения Детского научно-практического центра противорадиационной защиты. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; (4): 6–10. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. The state of health of children population of Russia affected by radioactive contamination following the accident at the Chernobyl nuclear power plant. The results of the 29-year observational study of Children's scientific-practical center of antiradiation protection. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; (4): 6–10. (in Russ)]
2. Балева Л.С., Кузьмина Т.Б., Сипягина А.Е., Засимова И.В. Состояние здоровья детей, облученных внутриутробно. Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения. Под ред. Балевой Л.С., Царегородцева А.Д. М: Медиа Сфера 2001; 76–79. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Zsimova I.V. State of health of children, radiation-exposed antenatal. Health of children and radiation: issues of the day and decisions. L.S. Baleva, A.D. Tsaregorodtsev (eds). Moscow: Media Sfera 2001; 76–79. (in Russ)]
3. Сипягина А.Е. Радиочувствительность к малым дозам ионизирующего излучения у детей как основа развития соматических заболеваний: Автореф. дис... докт. мед. наук. М 2003; 47. [Sipyagina A.E. Radio sensitivity to small doses of ionizing radiation at children as a basis of development of somatic diseases: Avtoref. dis... dokt. med. nauk. Moscow 2003; 47. (in Russ)]
4. Шевченко В.А. Современные проблемы оценки генетического риска облучения человека. Радиационная биология. Радиоэкология. 2000; 40: (5): 630–639. [Shevchenko V.A. Modern problems of assessment of the genetic risk of human exposure. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2000; 40: (5): 630–639. (in Russ)]
5. Воробцова И.В. До и после Чернобыльской аварии (воспоминания, исследования, гипотезы). Радиационная биология. Радиоэкология 2016; 56: (3): 231–236. [Vorobtcova I.V. Before and after the Chernobyl accident (memories, research, hypothesis). Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2006; 46: (4): 466–474. (in Russ)]
6. Бондаренко Н.А. Состояние здоровья детей, облученных внутриутробно в различные сроки после аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих на территории, подвергшейся воздействию радионуклидов, и способы снижения негативных последствий радиационного воздействия: Автореф. дис... канд. мед. наук. М 2005; 25. [Bondarenko N.A. A state of health of the children irradiated in utero in various terms after the Chernobyl accident, living in the territory which was affected by radionuclides and ways of decrease in negative consequences of radiation effects. Avtoref. diss... kand. med. nauk. Moscow 2005; 25. (in Russ)]
7. Яковлева И.Н., Сусков И.И., Балева Л.С. и др. Цитогенетические нарушения у лиц, подвергшихся воздействию радиойода в детском возрасте в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Детская онкология 2005; (3): 46–55. [Yakovleva I.N., Suskov I.I., Baleva L.S. et.al. Cytogenetic disorders at the persons which were affected by radioiodine at children's age as a result of the Chernobyl accident. Detskaya onkologiya 2005; (3): 46–55. (in Russ)]
8. Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С., Балева Л.С., Сипягина А.Е. Проблема индуцированной геномной нестабильности как основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. Радиационная биология. Радиоэкология. 2006; 3: 46: (2): 167–177. [Suskov I.I., Kuzmina N.S., Suskova V.S., Baleva L.S., Sipyagina A.E. Problem of the induced genomic instability as a basis of the increased incidence at the children who are exposed to low-intensive influence of radiation in small doses. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2006; 3: 46: (2): 167–177. (in Russ)]
9. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н., Карахан Н.М., Егорова Н.И. Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Рос вестн перинатол педиатр 2015; (3): 85–89. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N., Karakhan N.M., Egorova N.I. Immunological features of violations at the children living in regions with various level of radio nuclide pollution after Chernobyl accident. Ros vestn perinatol pediatri 2015; (3): 85–89. (in Russ)]
10. Корсаков А.В., Трошин В.П., Михалев В.П., Жилин А.В., Жилина О.В., Воробьева Д.А., Короткова Н.С. Сравнительная оценка частоты цитогенетических нарушений в букальном эпителии детей на экологически неблагоприятных территориях Брянской области. Токсикологический вестник 2012; (1): 29–34. [Korsakov A.V., Troshin V.P., Mikhalev V.P., Zhilin A.V., Zhilina O.V., Vorob'yeva D.A., Korotkova N.S. Comparative evaluation of the frequency of cytogenetic damage in the buccal epithelium of children in ecologically unfavorable areas of the Bryansk region. Toksikologicheskij vestnik 2012; (1): 29–34. (in Russ)]
11. Балева Л.С., Номура Т., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Якушева Е.Н., Егорова Н.И. Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Рос вестн перинатол педиатр 2016; 61: 3: 87–95 [Baleva L.S., Nomura T., Sipyagina A.Ye., Karakhan N.M., Yakusheva Ye.N., Yegorova N.I. Cytogenetic effects and the possibility of transgenerational transmission in generations of persons residing in the regions of radioactive contamination after the Chernobyl accident. Ros vestn perinatol pediatri 2016; 61: (3): 87–95 (in Russ)]
12. Бродский В.Я., Урываева И.В. Клеточная полиплоидия. Проплиферация и дифференцировка. М: Наука 1981;

237. [Brodskiy V.Ya., Uryvayeva I.V. Cellular poliploidiya. Proliferation and differentiation. Moscow: Nauka 1981; 237. (in Russ)]
13. *Колубаева С.Н.* Хромосомные aberrации, микроядра и апоптоз в лимфоцитах при радиационных воздействиях и других патологических состояниях. Автореф. дисс... докт. мед. наук. Обнинск 2010; 34. [Koliubaeva S.N. Chromosomal aberrations, micronuclei and apoptosis in lymphocytes in radiation exposures and other pathological conditions. Avtoref. dis... dokt. med. nauk. Obninsk 2010; 34. (in Russ)]
 14. *Воробцова И.В.* Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома. Радиационная биология. Радиоэкология 2016; 46: (4): 441–446. [Vorobtcova I.V. Transgenerational transmission of radiation-induced genomic instability. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2006; 46: (4): 466–474. (in Russ)]
 15. *Сусков И.И., Агаджанян А.В., Кузьмина Н.С., Елисова Т.В., Иофа Э.Л., Нилова И.Н. и др.* Проблема трансгенерационного феномена геномной нестабильности у больных детей разных возрастных групп после аварии на ЧАЭС. Радиационная биология. Радиоэкология 2006; 46: (4): 466–474. [Suskov I.I., Agadzhanian A.V., Kuzmina N.S., Elisova T.V., Iofa E.L., Nilova I.N. et al. The problem of transgenerational phenomenon of genomic instability in patients of different age groups of children after the Chernobyl accident. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2006; 46: (4): 466–474. (in Russ)]
 16. *Poletto M., Legrand A.J., Fletcher S.C., Dianov G.L.* p53 coordinates base excision repair to prevent genomic instability. Nucleic Acids Res 2016; 44: (7): 3165–3175.
 17. *Беляева Н.Н., Сычева Л.П., Журков В.С., Шамарин А.А. и др.* Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека. Методические рекомендации М 2005; 37. [Belyayeva N.N., Sycheva L.P., Zhurkov V.S., Shamarin A.A. et al. Assessment of the cytologic and cytogenetic status of mucous membranes of a cavity of a nose and mouth at the person. Methodical recommendations. Moscow 2005; 37. (in Russ)]
 18. *Cardozo R.S., Takahashi-Hyodo S., Peitl P. Jr., Ghilardi-Neto T., Sakamoto-Hojo E.T.* Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation. Teratog Carcinog Mutagen 2001; (21): 431–439.
 19. *Нерсисян А.К., Арутюнян Р.М., Вартазарян Н.С. и др.* Цитогенетические нарушения в эксфолиативных клетках онкогинекологических больных. В сб. тез. докл. II Съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров. Санкт-Петербург, 2000; 2: 202. [Nersesyan A.K., Arutyunyan R.M., Vartazaryan N.S. et al. Cytogenetic disorders in the exfoliative cells at the oncological patients. In: Theses of reports of the II Congress of Vavilovsky society of geneticists and selectors. St. Petersburg, 2000; 2: 202. (in Russ)]
 20. *Okamura M., Watanabe T., Kashida Y. et al.* Possible mechanisms underlying the testicular toxicity of oxfendazole in rats. Toxicol Pathol 2004; 32: (1): 1–8.
 21. *Wang L.B., Zheng S., Zhang S.Z., Peng J.P., Ye F., Fang S.C., Wu J.M.* Expression of ST 13 in colorectal cancer and adjacent normal tissues. World J Gastroenterol 2005; 11: (3): 336–339.
 22. *Hedau S., Batra M., Singh U.R., Bharti A.C., Ray A., Das B.C.* Expression of BRCA1 and BRCA2 proteins and their correlation with clinical staging in breast cancer. J Cancer Res Ther 2015; 11: 1: 158. DOI: 10.4103/0973-1482.140985.
 23. *Lin Y., Ma W., Benchimol S.* Pidd, a new death-domain-containing protein, is induced by p53 and promotes apoptosis. Nature Genetics 2000; 26: 1: 122–127.
 24. *Tinfel A., Tschopp J.* The PIDDosome, a protein complex implicated in activation of caspase-2 in response to genotoxic stress. Science 2004; 304: (5672): 843–846.

Поступила 16.12.16

Received on 2016.12.16

Авторы выражают благодарность за помощь в написании статьи сотрудникам отдела радиационной экопатологии детского возраста ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Н.И. Егоровой и Е.Н. Якушевой

The authors express their gratitude for the help in writing the article to the staff of the of the Radiation Ecopathology Department of Veltischev' Institute: N.I.Egorova, E.N. Yakusheva

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований — договор № 15-54-50006

The work is executed at support of the Russian Foundation for basic research contract No. 15-54-50006

Авторы подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить

The authors confirmed the absence of any other possible conflicts of interest, which should be reported