

Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей – актуальная проблема современности

Л.С. Балева, А.Е. Сипягина

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Urgent problem of our time: the risk of developing radiation-induced stochastic diseases in the generations of children from irradiated parents

L.S. Baleva, A.E. Sipyagina

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Наибольшей угрозой здоровью детского населения, подвергнувшегося радиационному воздействию или родившегося от облученных родителей после радиационной аварии (аварии на Чернобыльской АЭС), является риск развития стохастической радиационно-индуцированной патологии: генетических заболеваний, недифференцированной умственной отсталости, злокачественных новообразований и др. Согласно положениям международных организаций (НКДАР, BEIR и МКРЗ) теоретически эти эффекты могут быть функцией дозы при любой сколь угодно малой ее величине.

Стохастические эффекты, которые в настоящее время в большей степени связывают с воздействием ионизирующей радиации, возникают в виде мутаций и затем экспрессируются как скрытые повреждения генома в конечные клинические проявления (онкологическую, генетическую патологию). Статья посвящена характеристике комплекса предикторов риска развития радиационно-индуцированных заболеваний, а именно феномену геномной нестабильности, системе репарации геномной ДНК как механизму противомутагенной защиты, характеристике экспрессии генов генной сети *TP53*, иммунологическим предикторам риска формирования радиационно-индуцированных заболеваний в целях ранней диагностики риска возникновения патологии и минимизации последствий действия ионизирующего излучения.

Ключевые слова: дети, ионизирующая радиация, радиационно-индуцированные стохастические заболевания, медико-биологические предикторы риска.

Для цитирования: Балева Л.С., Сипягина А.Е. Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей – актуальная проблема современности. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 7–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-7-14

The greatest threat to the health of the children exposed to radiation or born from irradiated parents after the accident at the Chernobyl NPP is the risk of developing stochastic radiation-induced pathology: genetic diseases, undifferentiated mental retardation, malignant neoplasms, etc. According to the provisions of international organizations (UNSCEAR, BEIR and ICRP), these effects can be caused by any dose, even a small one.

Stochastic effects, which are currently associated with ionizing radiation, occur as mutations and then they are expressed to the final clinical manifestations (oncological, genetic pathology) as hidden genome damage. The article describes the complex of risk factors of developing radiation-induced diseases, namely, the phenomenon of genomic instability, the system of genomic DNA repair as a mechanism of anti-mutagenic protection, characteristic of gene expression of the *TP53* gene network, immunological predictors of the risk of developing radiation-induced diseases for early diagnosis of the pathology and minimization of the effects of ionizing radiation.

Key words: children, ionizing radiation, radiation-induced stochastic diseases, medical and biological risk factors.

For citation: Baleva L.S., Sipyagina A.E. Urgent problem of our time: the risk of developing radiation-induced stochastic diseases in the generations of children from irradiated parents. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 7–14 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-7-14

Авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в 1986 г., приведшая к загрязнению ряда территорий России радионуклидами, – неординарная ситуация, которая поставила здоровье,

рост и развитие детского населения в сложные взаимоотношения с окружающей средой. Радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС подверглось более 7000 населенных пунктов 14 административных территорий Российской Федерации. Это послужило основанием для внесения изменений в процессы государственного регулирования и законодательную базу гарантий населению, подвергнувшемуся воздействию радиации, потребовало осуществления технических, биологических, медико-социальных, санитарно-гигиенических мер защиты от воздействия радиации на окружающую среду, привело к разработке нового направления

© Балева Л.С., Сипягина А.Е., 2019

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна – д.м.н., проф., зав. отделом радиационной экпатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9914-0123

Сипягина Алла Евгеньевна – д.м.н., гл.н.с. отдела радиационной экпатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7728-7984

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

научных исследований, связанных с изучением биосоциальных процессов адаптации ребенка к условиям радиационно-загрязненной среды.

Важнейшие вопросы, возникшие после аварии на ЧАЭС, — насколько радиационная авария отразится на генетическом аппарате человека, насколько возможен и опасен риск повышения онкологической заболеваемости, появления новых заболеваний и изменений характера течения известных форм патологии. Ионизирующее излучение низкой интенсивности, не обуславливая гибель организма, модифицирует клеточно-тканевые процессы: приводит к активации свободно-радикальных механизмов, увеличению частоты разрывов ДНК, ускорению старения, повышению интенсивности апоптоза и компенсаторной пролиферации клеток. Воздействие радиационного фактора активирует защитные и компенсаторно-восстановительные реакции, выраженность которых определяется генетическими особенностями, а также глубиной и интенсивностью окислительного стресса. При хроническом действии малых доз радиации, независимо и сочетанном с другими экзо- и эндогенными факторами, риск развития свободно-радикальных и геномных повреждений повышается.

Детский организм в связи с функциональной незрелостью тканей, систем адаптации и защиты особенно чувствителен к влиянию сложного комплекса факторов окружающей среды. Неблагоприятное экологическое воздействие способствует перестройке процессов жизнедеятельности особенно в критические периоды (зародышевый период, ранний возраст, препубертатный и пубертатный периоды), когда возникает большая опасность радиоиндуцированной патологии (врожденных пороков и аномалий развития, умственной отсталости, онкопатологии), а для потомков облученных родителей возникает высокий риск генетических последствий [1–3].

Особенность ситуации состоит в том, что в обследуемых когортах детей, проживающих в условиях длительного действия малых доз радиации и подвергшихся облучению на различных стадиях онтогенетического развития, выявляются в той или иной комбинации различные типы хромосомных нарушений (хромосомные aberrации), характерные как для прямого мутагенного эффекта радиации, так и для пострadiационной индукции геномной нестабильности [4]. Кроме того, анализ состояния иммунной системы — одной из важнейших специализированных систем, обеспечивающих биологическую устойчивость и адаптационный потенциал организма, — показал, что у большинства облученных детей с выраженными дисгеномными эффектами наблюдались комбинированные отклонения, затрагивающие различные звенья иммунитета. Особенности формирования иммунного статуса у таких пациентов не только могут реализоваться в иммунодефицитных состояниях с последующим развитием или активацией инфекционного процесса (в том числе

оппортунистических инфекций) и хронических заболеваний, но и провоцировать канцерогенез [5].

При воздействии радиации на организм человека накапливаются мутации *de novo*, образуются хромосомные перестройки, которые могут восстанавливаться в результате репарации или элиминироваться в процессе апоптоза. Выявление сбоев механизмов регуляции клеточного цикла, апоптоза, репарации ДНК в поколениях лиц, подвергшихся воздействию радиационного фактора, позволит разрабатывать новые подходы к диагностике, таргетной терапии и профилактике радиационно-индуцированных заболеваний у детей, рожденных у облученных родителей.

Характеристика комплекса предикторов риска развития радиационно-индуцированных заболеваний

Авария на ЧАЭС поставила перед современной радиационной генетикой и радиобиологией человека ряд задач, ранее не обсуждавшихся мировым сообществом, среди них особенности реакции детского организма на длительное радиационное облучение в малых дозах, реальная оценка генетического риска в виде не только гаметических (генных/хромосомных) мутаций, но и отдаленных эффектов — индукции геномной нестабильности в соматических клетках организма детей, постоянно проживающих на территориях, подвергшихся радионуклидному загрязнению, а также детей — потомков облученных на различных стадиях онтогенеза родителей.

Сотрудниками Детского научно-практического центра противорадиационной защиты в 1986–1987 гг. была создана и отработана система отбора детей, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС, в референтные когорты для длительного диспансерного наблюдения (мониторинга состояния здоровья) с учетом дозовой нагрузки на щитовидную железу радиойода в момент аварии, дозы внутреннего облучения всего тела, индивидуальных доз при внутриутробном облучении, индивидуальных доз у родителей — ликвидаторов аварии и плотности загрязнения почв радионуклидами в регионах проживания детского населения [3]. Использовали физические методы дозиметрии — прямые и непрямые (расчетные); биологические — по эмали зубов и другим биологическим индикаторам.

При формировании референтных когорт наблюдения детей исходили из возможностей развития радиационно-индуцированной патологии у детей, с оценкой ближайшего и отдаленного периода после аварии на ЧАЭС, используя классификацию радиационной патологии (на основе публикаций МКРЗ* и НКДАР**). С учетом особенностей радионуклидного

* МКРЗ — Международная комиссия по радиологической защите.

** НКДАР — Научный комитет ООН по действию атомной радиации.

спектра, выход короткоживущих радиоизотопов ^{131}I и долгоживущих радиоизотопов ^{137}Cs и ^{90}Sr , разнообразные пути поступления изотопов (алиментарный, ингаляционный, трансплацентарный, контактный), длительность их воздействия (острое и хроническое облучение) в референсные когорты были включены дети, проживающие на территориях с уровнем загрязнения почв по ^{137}Cs от 37 до 556 кБк/м и выше; дети, подвергшиеся воздействию ионизирующей радиации в периоде внутриутробного развития; дети участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС; дети первого, второго и третьего поколений наблюдения, проживающие в радиационно-загрязненных регионах и рожденные от облученных родителей.

Помимо короткоживущих радиоизотопов йода, в результате аварии в биосферу произошел выход долгоживущих радиоизотопов цезия и стронция с периодом полураспада 30 лет и более. И если радиоизотопы йода непосредственно влияют на тиреоидную ткань, то избыточное поступление ^{137}Cs и ^{90}Sr с большей долей вероятности может привести к микроэлементному дисбалансу, активации перекисного окисления липидов, угнетению антиоксидантной защиты и отразиться на интратиреоидном обмене йода.

В июле 2014 г. в Вене состоялась 61-я сессия НКДАР и опубликован отчет «Научные основы действия ионизирующих излучений на детей». В числе общих выводов указано, что «проблема влияния ионизирующих излучений на человека в период детства и юношества достаточно сложна и в целом мало изучена». Неблагоприятное влияние загрязнения окружающей среды радионуклидами на здоровье детского населения России угрожает проявлением различных видов риска: генетического, онкогенного, репродуктивного, тератогенного, иммунопатогенетического. Общераспространено мнение, что дети в 2–3 раза более радиочувствительны, чем взрослые, а риск возникновения стохастических эффектов у детей выше, чем у взрослых [6].

Существенным моментом в поисках ответов на вопросы возникновения радиоиндуцированных (наследственных, онкологических) мультифакторных заболеваний, имеющих свои особенности в условиях длительного действия малых доз радиации, является необходимая интеграция знаний в области радиобиологии, иммунологии, клинической генетики и педиатрии. Факт радиационного воздействия на организм ребенка, необходимость его медико-социальной защиты и реабилитации основаны на современных представлениях о действии ионизирующего излучения на организм человека и на основных принципах радиационной защиты, изложенных в публикациях НКДАР и МКРЗ.

Известно, что мишенью радиационного воздействия служат биомембрана и ядерная ДНК, которая является носителем генетической информации. В настоящее время имеются доказательства того, что большие многолокусные делеции генома составляют

доминирующий класс радиационно-индуцированных мутаций (МКРЗ, 2011); это позволило сформулировать концепцию того, что основные неблагоприятные генетические эффекты у человека принимают форму мультисистемных (полигенных) аномалий развития.

Одно из основных биологических действий ионизирующей радиации заключается в интенсификации свободнорадикальных реакций. Следствием этого является активация защитных и компенсаторно-восстановительных процессов, выраженность которых определяется индивидуальными генетическими особенностями, а также глубиной и интенсивностью окислительного стресса [7]. Ответная реакция организма на лучевое воздействие — активация репаративных и компенсаторно-восстановительных процессов. Индивидуальная радиочувствительность определяется тем, что в организме ребенка находятся в равновесии или преобладают процессы перекисидации (повышение уровня гидроперекисей, малонового диальдегида), протеолиза (повышение уровня метгемоглобина, внеядерной ДНК, мембранолиза) или преобладают защитные и компенсаторно-восстановительные процессы (система антиоксидантной, антипротеолитической защиты и др.). В результате 32-летнего мониторинга состояния здоровья детей, подвергшихся воздействию малых доз радиации, показано, что радиационно-индуцированные изменения в организме имеют фазный характер течения, который отражает на разных временных этапах активацию или угнетение адаптационных и, что очень важно, репаративных процессов.

Использование феномена геномной нестабильности как предиктора радиационно-индуцированных заболеваний

Проведенные нами исследования доказали реальность феномена геномной нестабильности в детском организме, подвергающемся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах [4, 8]. Геномная нестабильность — это феномен структурно-функционального непостоянства генетического материала, возникающего в потомках многократно поделившихся клеток, подвергшихся воздействию радиации, что проявляется разрывами ДНК, абберациями хромосом, внеплановой экспрессией/супрессией генов, генными и хромосомными мутациями.

В работах А.И. Газиева [9] сообщается, что ежедневно в ДНК человека возникает около 50 тыс. одностранных разрывов и еще около 100 сложных повреждений (двустранные разрывы, межмолекулярные ковалентные сшивки ДНК–белок, ДНК–ДНК). Наиболее опасными радиационно-индуцированными признаются двустранные разрывы ДНК, так как они могут привести к нерепарируемой потере генетической информации.

В обследуемой популяции детей, подвергшихся низкоинтенсивному воздействию радиационного

фактора в период внутриутробного развития и продолжающих ему подвергаться в постнатальный период, встречаются в той или иной комбинации все типы хромосомных нарушений, характерные как для прямого мутагенного действия радиации, так и пострадиационной индукции геномной нестабильности. Аналогичные нарушения хромосомного аппарата выявляются и у детей, которые проживают на загрязненных радионуклидами территориях и являются потомками облученных родителей [10, 11]. Стохастическая радиационная патология — врожденные аномалии, пороки развития, умственная отсталость, онкопатология — является большой опасностью для жителей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях. При анализе экспериментальных данных на животных в аспекте индукции мальформаций установлено, что радиочувствительность зависит от гестационного возраста зародыша/плода, а его максимальная радиочувствительность приходится на период основного органогенеза — 8–15 нед после зачатия (МКРЗ-103, 2011).

В отличие от «физиологической» геномной нестабильности, возникающей без явного дополнительного экзо- или эндогенного воздействия и приводящей к некоторым наследственным болезням, радиационно-индуцированная нестабильность имеет ряд особенностей:

- часть клеток, выживших после облучения, может давать функционально измененное потомство, в котором с высокой частотой на протяжении многих поколений возникают *de novo* (без дополнительного облучения) абберрации хромосом и генные мутации;
- могут не определяться стойкие нарушения в первичной структуре ДНК;
- могут быть затронуты клетки, не подвергавшиеся облучению (проявление «эффекта свидетеля»);
- геномная нестабильность может проявляться в отдаленные сроки после облучения (иногда через сотни циклов деления клетки).

Дальнейшее изучение феномена геномной нестабильности в клетках организма детей, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами, дало возможность, с одной стороны, выяснить фундаментальные радио-биологические особенности низкоинтенсивного действия малых доз ионизирующих излучений, а с другой — оценить роль геномной нестабильности и процессов мутагенеза в патогенезе различных заболеваний с целью снижения риска развития радиационно-индуцированной патологии у настоящих и будущих поколений.

Характеристика хромосомных абберраций как проявления геномной нестабильности

Изменение состояния клеток при индуцированной геномной нестабильности характеризуется постоянным проградентным нарастанием спонтанного уровня мутаций или других геномных и хромосомных изменений (хромосомных абберраций) во втором и третьем

поколениях детей, рожденных от облученных родителей. По данным литературы и наших исследований, повышение уровня хромосомных абберраций предшествует многим клиническим проявлениям, репродуктивной дисфункции, малигнизации и аутоиммунизации. В наших исследованиях выявлено достоверное повышение уровня хромосомных абберраций в лимфоцитах периферической крови у родителей и их детей, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения. Средние частоты абберрантных геномов у этих детей в 1,5–2,8 раза превышают таковые показатели у детей группы сравнения.

Результаты проведенного нами цитогенетического обследования свидетельствуют о повышенных средних уровнях тех или иных радиационно-индуцированных абберраций хромосом во всех группах детей, которые проживают на территориях, загрязненных радионуклидами. У детей из регионов радионуклидной контаминации по сравнению с проживающими в радиационночистых территориях выявлено повышение уровня как нестабильных и структурных хромосомных абберраций (одиночных и парных фрагментов, дисцентриков и колец), так и особенно отчетливо стабильных хромосомных абберраций (транслокаций, делеций).

В условиях длительного действия малых доз радиации к спонтанным повреждениям в нуклеотидных последовательностях ДНК, возникающим в ходе молекулярно-генетических процессов (репликаций, транскрипций, трансляций, сегрегации дочерних структур) в пролиферирующих клетках и свойственных общей популяции жителей Российской Федерации, добавляются радиационно-индуцированные повреждения. Последние могут быть исходным материалом для индукции геномной нестабильности. Характерно, что при действии малых доз ионизирующих излучений происходит клеточное тиражирование как первично индуцированных, так и отсроченных дисгеномных эффектов. Следует учитывать, что накапливающиеся в клетке свободные радикалы, образующиеся в результате радиолитического окисления липидов, оказывают повреждающее действие на наследственный аппарат и мембранные структуры клетки [7]. Отмечено, что имеется отрицательная корреляция между уровнем хромосомных повреждений и концентрацией антиоксидантов. Таким образом, возникает полигеномный дисбаланс в организме, дисфункции клеток, тканей и органов, что отражается на процессах дифференцировки, приводит к снижению биологической устойчивости организма и увеличивает риск возникновения стохастических заболеваний, в том числе генетических эффектов и злокачественных новообразований [7, 11, 12]. Наши совместные с японскими коллегами исследования [13, 14], включая долгосрочные эксперименты на мышах, доказали, что экспрессия индуцированной геномной нестабильности у мышей зависит от генетического фона. Эти данные позволяют с определенной

долей вероятности сопоставлять полученные результаты и искать новые пути научного взаимодействия.

Система репарации геномной ДНК как механизм противомутагенной защиты

Ответной реакцией организма на лучевое воздействие является активация репаративных и компенсаторно-восстановительных процессов. Система репарации — один из самых мощных механизмов защиты генома. Процессы репарации обеспечивают восстановление нарушенных и/или утраченных цепочек ДНК, таким образом сохраняя стабильность генетического аппарата. Ослабление репарационных процессов указывает на неадекватность адаптивных и компенсаторно-восстановительных механизмов [11, 15].

Снижение уровня репарации ДНК можно объяснить изменением активности Са-Mg-зависимой эндонуклеазы — основного фермента первого этапа эксцизионной репарации. Вариабельность активности фермента (повышение/понижение) может свидетельствовать о разнонаправленности действия малых доз радиации и об особенностях реакций организма, приводящих к деградации хроматина. При истощении возможностей репарации отмечается повышение активности Са-Mg-зависимой эндонуклеазы. В результате 32-летнего мониторинга состояния здоровья детей, подвергшихся воздействию малых доз радиации, показано, что радиационно-индуцированные изменения в организме имеют фазный характер, который отражает на разных временных этапах активацию или угнетение адаптационных и, что особенно важно, репаративных процессов.

Цитологические (кариологические) показатели — косвенные предикторы геномной нестабильности

В последние годы в качестве альтернативного (скринингового) метода для исследования характера и наследования геномной нестабильности широко используются показатели микроядерного теста в лимфоцитах и клетках буккального эпителия [16–18]. Проведенные нами кариологические исследования (микроядерный тест) у отдельных семей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях [13], позволили рассматривать цитогенетические показатели клеток буккального эпителия с микроядрами, протрузиями и сдвоенными ядрами у второго поколения детей в качестве предикторов канцерогенеза.

По данным литературы, микроядра и протрузии могут рассматриваться как биомаркеры канцерогенного эффекта и служить самым ранним проявлением риска развития рака, например, полости рта, лимфатических узлов, грудной клетки [18]. По нашим данным, максимальные кариологические (цитологические) изменения были выражены у матерей (первое поколение) с новообразованиями, в том числе зло-

качественными (щитовидной железы, молочной железы) и перенесших по этому поводу хирургическое лечение [13]. Кариологические изменения у их детей (второе поколение) были аналогичны материнским, хотя в момент обследования данные, подтверждающие наличие новообразований у детей, отсутствовали.

Увеличение количества двуядерных клеток в ответ на действие различных мутагенных факторов (в том числе радиации) свидетельствовало об активации клеточной пролиферации, направленной на образование новых клеток, замещающих поврежденные или погибшие. Двуядерные клетки являются полиплоидными. У таких клеток выше функциональная активность и генетическая нестабильность. Ряд авторов считают, что увеличение числа клеток со сдвоенными ядрами служит индикатором токсического действия радиационных факторов, а также дополнительным прогностическим признаком их потенциальной канцерогенной активности. При проведении исследований в лимфоцитах периферической крови доказана роль микроядер как биомаркеров (предикторов) канцерогенных эффектов [16, 18].

Характеристика экспрессии генов геномной сети белка p53

В ответ на повреждение ДНК происходит включение защитного механизма, предусматривающего активацию белка p53, контролирующего целостность геномной ДНК, остановку деления аномальных клеток (с цитогенетическими нарушениями) в фазе G₁ с последующей индукцией апоптоза. Такой механизм позволяет сохранить клеточный гомеостаз и избежать формирования клона клеток с опухолевой трансформацией [19], т.е. предупредить развитие онкогенного эффекта как у населения, подвергшегося хроническому облучению в малых дозах, так и у его потомков (первое, второе поколение).

В Детском научно-практическом центре противорадиационной защиты была исследована экспрессия геномной сети гена *TP53*, играющего важную роль в защите организма от формирования мутагенной и онкологической патологии. Ген *TP53* вовлечен во взаимодействие с большим количеством других генов и их белковых продуктов. В результате нашей работы было показано, что геномная сеть гена *TP53* демонстрирует значительные изменения (повышение/снижение) экспрессии ряда функционально важных генов. Наиболее значимыми оказались различия для 5 генов: *ST13*, *IER3*, *BRCA1*, *LRDD*, *MRAS*, непосредственно участвующих в процессах канцерогенеза [20].

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, повышение уровня синтезируемого белка может обусловить повышение риска образования

опухолей. Активно дискутируется роль экспрессии этого гена в регуляции апоптоза. Имеется тесная связь между экспрессией *IER3* и мутантными *TP53*, *Ki-67*, *EGFR*, выражающаяся большими размерами и более развернутой стадией опухоли. Понижение уровня экспрессии *BRCA1* может приводить к увеличению риска развития рака молочной железы и яичников [22]. Снижение уровня экспрессии генов *LRDD* и *MRAS* способствует снижению апоптотической активности.

Изменения экспрессии в 4 из 5 исследуемых генов свидетельствуют о повышенном риске развития злокачественных новообразований у детей, подвергшихся радиационному воздействию. 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 исследование экспрессии генной сети гена *TP53* позволяет предполагать возможность трансгенерационной передачи специфических последствий облучения и, соответственно, риска развития онкологических заболеваний [23].

Хромосомные и генные мутации

Молекулярно-цитогенетическая диагностика — современное направление в клинической цитогенетике, целью которого служат разработка и применение новых и высокоэффективных методов анализа хромосомных нарушений. В настоящее время сравнительная геномная гибридизация является одним из важных методов, дает возможность диагностировать микродупликационные/микроделеционные синдромы в пределах всего генома, что позволяет своевременно провести соответствующую верификацию генетических эффектов у потомков облученных родителей.

Метод сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (array CGH) позволяет одновременно оценить все 24 хромосомы, обладает высокой чувствительностью и точностью. Использование метода дает возможность дифференцировать наследственную патологию и способствует квалифицированному медико-генетическому консультированию семьи в отношении планирования последующих беременностей.

Иммунологические предикторы риска формирования радиационно-индуцированных заболеваний

Действие неблагоприятных факторов окружающей среды вызывает структурно-функциональные нарушения генома иммунокомпетентных клеток, ведущие к мембранорецепторным дисфункциям, апоптозу, дисбалансу иммунорегуляции с развитием иммунодефицита. Искажается медиаторный контроль иммунной системы за функцией пролиферативных систем и клеток, происходит накопление разрывов ДНК, которые не устраняются системой репарации, лимфоидные клетки становятся не способными полноценно участвовать в реакциях иммунитета. Это по-

зволяет сформулировать концепцию ведущей роли геномно-иммунной дисфункции в развитии иммуноопосредованной патологии [24].

В проведенных нами исследованиях установлены нарушения и особенности иммунного статуса в зависимости от характера радиационного воздействия в различных когортах наблюдения в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС, показана возможная роль этих расстройств в развитии хронических заболеваний у детей. Нарушения Т-клеточного звена иммунитета зарегистрированы у детей, подвергшихся хроническому комбинированному облучению радиоизотопами ^{131}I , ^{137}Cs , ^{90}Sr . Изменение абсолютного количества клеток — естественных киллеров (NK-клеток — CD16^+ -лимфоцитов) является общим признаком для всех групп детей, подвергшихся воздействию радиации. Так, у детей второго поколения — потомков облученных родителей — отмечена активация факторов противоопухолевой защиты с характерным увеличением числа CD16^+ -лимфоцитов. У всех групп детей, подвергшихся радиационному воздействию, зарегистрировано увеличение относительного количества клеток с маркером регулятора апоптоза (CD95^+ -лимфоцитов) [5, 25]. Наличие у лиц всех групп радиационного риска тенденции к увеличению количества CD95^+ -лимфоцитов позволяет рассматривать этот показатель в качестве наиболее информативного маркера как прямого, так и опосредованного радиационного воздействия. Известно, что нарушения различных звеньев иммунитета являются одним из патофизиологических механизмов формирования злокачественных новообразований. Особая роль в развитии опухолей отводится дефициту NK-клеток.

По мнению А.А. Ярилина, а также согласно полученным нами данным выявленные изменения затрагивают в большей степени популяцию Т-лимфоцитов. Сегодня, спустя 32 года после аварии на ЧАЭС, следует говорить о полипотентности радиационного воздействия, поскольку обнаруженные нами изменения касаются нескольких групп Т-лимфоцитов. Иммунные нарушения, обусловленные действием радиации, могут являться триггерным механизмом развития опухолей и аутоиммунных заболеваний.

Заключение

Факт радиационного воздействия на организм ребенка, необходимость его медико-социальной защиты и реабилитации основаны на современных представлениях о действии ионизирующего излучения на организм человека и на основных принципах радиационной защиты, изложенных в публикациях международных организаций (НКДАР ООН, МКРЗ и др.). К медико-биологическим предикторам, связанным с воздействием ионизирующего излучения в диапазоне малых доз (до 100 мЗв), относятся:

- геномная нестабильность,
- хромосомные аберрации,

- генные и хромосомные мутации,
- изменение репарации поврежденных ДНК,
- изменение экспрессии генов генной сети *TP53* (наиболее значимыми в качестве предикторов канцерогенеза являются гены *STI3, IER3, BRCA1, LRDD, MRAS*),
- структурно-функциональные нарушения генома иммунокомпетентных клеток (увеличение количества пролиферирующих клеток с маркером CD71, количество клеток с маркером готовности к апоптозу CD95+, а также CD16).

Ранняя диагностика, направленная на снижение риска возникновения у детей врожденных и генетических заболеваний, злокачественных новообразований, возможна при совершенствовании диагностиче-

ских систем с использованием высокотехнологичных методов. Проблема поиска молекулярных изменений ДНК, РНК, исследование экспрессии генов для обнаружения маркеров радиационно-индуцированных заболеваний становится все более актуальной. Решение указанной проблемы направлено на сохранение и повышение уровня здоровья детей первого-третьего поколений, подвергшихся радиационному воздействию, рожденных от облученных родителей. Для решения поставленных задач по исследованию и минимизации последствий действия ионизирующего излучения необходима интеграция знаний в области радиобиологии, иммунологии, онкологии, клинической и молекулярной генетики, педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Закон РФ «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС» от 15 мая 1991 г. № 1244–1. www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5323/. Ссылка активна на 20.12.2018. [Law of Russian Federation «On social defense of citizens, exposed to influence of radiation because of Chernobyl catastrophe» from May, 15 1991 № 1244–1. www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5323/. The link is active on 20.12.2018. (in Russ)]
2. Воробцова И.Е. Генетические последствия действия ионизирующих излучений у животных и человека. Мед радиология 1993; 38(9): 31–34. [Vorobtsova I.E. Genetic consequences of ionizing radiation's action for animals and men. Med Radiologiya (Med Radiology) 1993; 38(9): 31–34. (in Russ)]
3. 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. Российский Вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(4): 6–10. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. State of health of child's population of Russia, exposed to the radiation-damage because of accident on Chernobyl Atomic Station. Results of 29-years-old supervision. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(4): 6–10. (in Russ)]
4. 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. Рад биология. Радиоэкология 2006; 46(2): 167–177. [Suskov I.I., Kuzmina N.S., Suskova V.S., Baleva L.S., Sipyagina A.E. The problem of induced genomic instability as the basis for increased morbidity in children exposed to low-intensity radiation in small doses. Rad. Biologiya. Radioekologiya (Rad Biology Radioecology) 2006; 46(2): 167–177. (in Russ)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
5. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н., Карахан Н.М., Егорова Н.И., Землянская З.К. Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Российский Вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(3): 81–88. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N., Karakhan N.M., Egorova N.I., Zemlyanskaya Z.K. Immunological features of disorders in children living in regions with different levels of radionuclide contamination after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(3): 81–88. (in Russ)]
6. Алексахин Р.М. 61-я сессия научного комитета ООН по действию атомной радиации. Рад биология. Радиоэкология 2014; 54(6): 657–658. [Alexakhin R.M. The 61st Session of the UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Rad Biologiya. Radioekologiya (Rad. Biology. Radioecology) 2014; 54(6): 657–658. (in Russ)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
7. Бурлакова Е.Б., Михайлов В.Ф., Мазурик В.К. Рад биология. Радиоэкология 2011; 41(5): 489–499. [Burlakova E.B., Mikhailov V.F., Mazurik V.K. Rad Biologiya. Radioekologiya (Rad Biology. Radioecology) 2011; 41(5): 489–499. (in Russ)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
8. Aghajanyan A., Kuzmina N., Suskov I., Sipyagina A., Baleva L. Analysis Of Genomic Instability in the Offspring of Fathers Exposed to Low Doses of Ionizing Radiation. Environ Molecul Mutagenesis 2011; 52(5): 83–91.
9. Газиев А.И. ДНК и старение. 2009. <http://moikompas.ru/compas/gaziev>. [Gaziev A.I. DNA and aging. 2009. <http://moikompas.ru/compas/gaziev>. (in Russ)]
10. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Карахан Н.М., Sukhorukov V.S. Role of Postradiation genome instability in evaluating the development of radiation-determined pathology in children after Chernobyl accident and investigation perspectives. AAS-CIT J Med 2015; 1(2): 18–22.
11. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Сусков И.И., Пулатова М.К., Шарыгин В.Л., Малашина О.А. Повышенная чувствительность к малым дозам радиации как основа формирования хронических соматических заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2004; 49(5): 43–47. [Sipyagina A.E., Baleva L.S., Suskov I.I., Pulatova M.K., Sharygin V.L., Malashina O.A. Hypersensitivity to low doses of radiation as the basis for the formation of chronic somatic diseases in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2004; 49(5): 43–47. (in Russ)]
12. Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Шевченко В.А., Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н. Трансгенерационный феномен геномной нестабильности у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Материалы Росс. Научной конференции «Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности». С.-Петербург, 2001; 247–248. [Suskov I.I., Kuzmina N.S., Shevchenko V.A., Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N. Transgenerational phenomenon of genomic instability in children of liquidators of the consequences of the Chernobyl accident. Materials of Ross

- Scientific conference “Medical aspects of radiation and chemical safety”. St. Petersburg, 2001; 247–248 (in Russ)]
13. *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. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(3): 87–95. [Baleva L.S., Nomura T., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Yakusheva E.N., Egorova N.I. Cytogenetic effects and the possibility of their transgenerational transmission in the generations of individuals living in the regions of radionuclide contamination after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(3): 87–95. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-87-94
 14. *Nomura T., Baleva L.S., Ryo H., Adachi S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M.* Transgenerational effects of radiation on cancer and other disorders in mice and humans. J Radiat Cancer Res 2017; 8(3): 123–134.
 15. *Унжаков С.В., Львова Г.Н., Чекова В.В., Семьякина А.Н., Балева Л.С., Засухина Г.Д., Казанцева Л.З.* Активность ДНК репарации у детей, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации, как результата аварии на Чернобыльской атомной станции. Генетика 1995; 31: 1433–1437. [Unizhakov S.V., L'vova G.N., Chekova V.V., Semiachkina A.N., Baleva L.S., Zasukhina G.D., Kazantseva L.Z. DNA repair activity in children exposed to small doses of ionizing radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power station. Genetika (Genetics) 1995; 31: 1433–1437. (in Russ)]
 16. *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 буккальном эпителии детей на экологически неблагоприятных территориях Брянской области. Токсиколог Вестн 2012; 1: 29–34. [Korsakov A.V., Troshin V.P., Mikhalev V.P., Zhilin A.V., Zhilina O.V., Vorobyeva D.A., Korotkova N.S. Comparative assessment of the frequency of cytogenetic disorders in the buccal epithelium of children in ecologically unfavorable territories of the Bryansk region. Toksikolog Vestn (Toxicol Bulletin) 2012; 1: 29–34. (in Russ)]
 17. *Cardozo R.S., Takahashi-Hyodo S., Peitl P.Jr., Ghilardi-Neto T., Sakamoto-Nojo 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.
 18. *Сычева Л.П.* Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кардиологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека. Медицинская генетика 2007; 11(3): 11–15. [Sycheva L.P. Biological significance, criteria for determining and limits of variation of the full range of caryological parameters in assessing the cytogenetic status of a person. Meditsinskaya genetika (Medical Genetics) 2007; 11(3): 11–15. (in Russ)] DOI: 10.25557/2073-7998
 19. *Lin Y., Ma W., Benchimol S.* A new death-domain-containing protein, is induced by p53 and promotes apoptosis. Nature Genetics 2000; 26(1): 122–127.
 20. *Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Marshall T., Sipyagina A.E., Abe H., Voronkova A.S., et al.* Higher risk for carcinogenesis for residents populating the isotope-contaminated territories as assessed by NanoString Gene Expression Profiling. J Translational Sci 2017; 3(3): 1–6.
 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): 158–164.
 23. *Балева Л.С., Сухорукров В.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Воронкова А.С., Садыков А.Р.* Роль геномной нестабильности и экспрессии генной сети белка р53 в процессах онкогенеза в I–II поколениях детей, проживающих в радиационно загрязненных территориях. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(1): 81–86. [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 oncogenesis in the I–II generations of children living in radiation-contaminated areas. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(1): 81–86. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-81-86
 24. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии online. 1999. <http://padaread.com/?book=53159&pg=2>. [Yarilin A.A. The bases of immunology online. 1999. <http://padaread.com/?book=53159&pg=2>. (in Russ)]
 25. *Балева Л.С., Яковлева И.Н., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Карпеева Е.Е., Буянкин В.М., Сускова В.С.* Клинико-иммунологические нарушения у детей различных когорт наблюдения, подвергшихся действию радиационного фактора на различных этапах онтогенеза. Рад биология. Радиоэкология 2011; 51(1): 7–19. [Baleva L.S., Yakovleva I.N., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Karpeeva E.E., Buyankin V.M., Suskova V.S. Clinical and immunological disorders in children of different observation cohorts exposed to the radiation factor at various stages of ontogenesis. Rad Biologiya. Radioekologiya (Rad Biology. Radioecology) 2011; 51(1): 7–19. (in Russ)] DOI: 10.7868/S0869803114060034

Поступила: 21.12.18

Received on: 2018.12.21

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования фрагмента Госзадания «Значение особенностей формирования врожденных аномалий и пороков развития в поколениях детей, рожденных у облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС родителей, для разработки программ реабилитационно-профилактических мероприятий, направленных на повышение качества жизни детского населения» АААА-А18-118051790107-2

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «The significance of the features of the formation of congenital anomalies and malformations in the generations of children born to parents irradiated as a result of the accident at the Chernobyl NPP, to develop programs of rehabilitation and preventive measures aimed at improving the quality of life of the child population» АААА-А18-118051790107-2

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of other possible conflict of interest, which should be reported.