

## ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НИЗКОДОЗОВЫХ РАДИАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

А. А. Чешик<sup>1</sup>, А. В. Турлай<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Университет Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь



В обзоре рассмотрены современные данные об отдаленных последствиях низкодозового ионизирующего излучения с акцентом на трансгенерационные эффекты и изменения в зародышевой линии. Обсуждаются радиационно-индуцированная геномная нестабильность, «эффект свидетеля» и эпигенетические механизмы передачи нарушений через поколения.

Несмотря на убедительные экспериментальные доказательства трансгенерационных эффектов у животных, исследования на людях в большинстве случаев не выявляют значимого роста *de novo* мутаций или наследственных заболеваний. Однако тонкие молекулярные изменения, выявляемые методами полногеномного секвенирования, не позволяют полностью исключить такие эффекты при хроническом низкодозовом воздействии. Отмечается недостаточный объем данных по воздействию на женские гонады и отдаленным последствиям на 3–4+ поколения, а также необходимость дальнейших исследований с использованием современных геномных технологий.

**Ключевые слова:** низкодозовое ионизирующее излучение, трансгенерационные эффекты, геномная нестабильность, *de novo* мутации, зародышевая линия, эпигенетика, полногеномное секвенирование, радиационный риск

**Для цитирования:** Чешик, А. А. Отдаленные последствия низкодозовых радиационных воздействий / А. А. Чешик, А. В. Турлай // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2026. Т. 24, № 1. С. 13–23. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-1-13-23>

### Введение

В последние годы среди радиобиологов разворачивается дискуссия о переосмыслении биологических эффектов малых доз радиации и их значимости в связи с открытием новых феноменов, таких как синдром геномной нестабильности и «эффект свидетеля». Изначально предполагалось, что клетка наследует изменения, которые образовались в ДНК до вступления в первый митоз после облучения. Однако позже на клеточных культурах *in vitro* начали накапливаться данные о возникновении нестабильности генома у дочерних клеток, полученных от облученных клеток, при этом было доказано, что в ряду делений спектр хромосомных аберраций может меняться не только количественно, но и качественно, а ряд вновь возникающих (*de novo*) мутаций образовывался без дополнительных мутационных воздействий. Данный феномен известен как радиационно-индуцированная генетическая нестабильность. Также со временем стало известно и о нетаргетных эффектах излучения, иными словами, эффектах, которые обуславливали появление генетических аномалий в клетках, не подвергавшихся прямому радиационному воздействию. В данном случае воздействия передаются от клетки к клетке часто через щелевидные контакты, а аномалии наблюдаются в «клетках-свидетелях» из-за активации окислительного стресса [1].

Впервые среди людей, подвергшихся ионизирующему излучению (ИИ) после атомной бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки, была выявлена нелинейная зависимость времени возникновения лейкемии от дозы полученного радиационного воздействия. Предполагено, что их лимфоциты сохранились в депо в стадии

G0. По некоторым данным, в клетке эффект будет сохраняться при более чем 20 делениях, при этом будет наблюдаться генерация поврежденных *de novo* [2]. Данное наблюдение позволяет по-новому взглянуть на возможные отдаленные эффекты низкодозовых радиационных воздействий на человеке.

Широко известно, что ИИ представляет собой значимую опасность для здоровья человека [3]. Оно способно оказывать неблагоприятное воздействие как на непосредственно облученный организм, так и на его потомство за счет индукции генетических изменений. Репродуктивная система относится к числу наиболее радиочувствительных органов-мишеней. Высокие дозы облучения могут приводить к нарушению репродуктивной функции, включая развитие бесплодия, возникновение хромосомных аберраций и другие патологические изменения. Облучение в период беременности ассоциировано с повышенным риском пороков развития эмбриона, самопроизвольных аборт и иных неблагоприятных исходов. У самцов ИИ вызывает комплекс биологических нарушений в сперматозоидах, в том числе снижение их концентрации, изменение морфологии и подвижности, а также появление хромосомных аномалий [4].

### История исследований радиационного мутагенеза

Первые свидетельства радиационно-индуцированной генотоксичности были получены в 1903 году, когда Генрих Альберс-Шёнберг показал, что рентгеновское излучение способно вызывать повреждения тестикул у кроликов [5].

Систематическое изучение мутагенного действия ИИ началось в 1926 году. Классической

работой в этой области стало исследование Германа Дж. Мюллера (лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине 1946 года), который в 1927 году продемонстрировал, что рентгеновские лучи индуцируют мутации у *Drosophila melanogaster*, при этом частота мутаций практически линейно зависит от дозы облучения [6]. С этого момента мутагенные эффекты ИИ стали предметом интенсивных исследований.

Несколько ранее в феврале 1927 года Гейгер и Блейкли опубликовали данные о возникновении хромосомных и генных мутаций в потомстве растений *Datura*, подвергнутых воздействию радия [7]. Их статья, вышедшая в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences*, стала первым рецензируемым подтверждением индукции генных мутаций под действием ИИ [6].

В 2000 году было проведено ключевое экспериментальное исследование Фукунага и соавторами на модели лабораторных мышей, которое впервые показало, что отцовское облучение способно вызывать трансгенерационные эффекты, проявляющиеся в зародышевой линии необлученных потомков первого поколения. У потомков облученных самцов наблюдалась повышенная нестабильность повторяющихся последовательностей ДНК, что свидетельствовало о передаче радиационно-индуцированных генетических нарушений по наследству [8]. Для объяснения механизмов передачи таких эффектов предложены как геномные, так и эпигенетические пути. Среди них рассматриваются мутации ДНК, подавление апоптоза половых клеток, геномная нестабильность и нарушения процессов геномного импринтинга. Несколько независимых исследований на животных подтвердили существование трансгенерационных эпигенетических эффектов, вызванных отцовским облучением. Кроме того, эпидемиологические наблюдения выявили признаки трансгенерационной геномной нестабильности у рыжих полёвок (*Clethrionomys glareolus*), обитающих в районе Чернобыля, а также у бабочек (*Zizeeria maha*) в зоне воздействия радиации после аварии на Фукусимской атомной электростанции (АЭС) [8].

Мутации в геноме половых клеток занимают центральное место в понимании биологических последствий радиационного воздействия. Известно, что ИИ индуцирует широкий спектр повреждений ДНК – от точечных нуклеотидных изменений до одно- и двуцепочечных разрывов. Те повреждения, которые не подвергаются эффективной репарации, приводят к возникновению *de novo* мутаций (DNM) в геномах потомства. Характер и частота радиационно-индуцированных мутаций в зародышевой линии млекопитающих на протяжении десятилетий оставались одной из наиболее дискуссионных тем радиационной биологии. Несмотря на многочисленные исследования, включая наблюдения за потомками людей, подвергшихся облучению (в частности, выживших после атомных бомбардировок), убедительные доказательства наследуемых эффектов ИИ пока

отсутствуют [9, 10, 11]. Таким образом, вопрос о существовании трансгенерационных эффектов радиационного воздействия на зародышевую линию человека остается открытым.

Особый интерес представляют биомаркеры трансгенерационного характера, выявленные у популяций, подвергшихся воздействию ИИ выше естественного фона. Наиболее известные исследования в этой области были сосредоточены на анализе групп населения, пострадавших вследствие применения ядерного оружия и аварии на Чернобыльской АЭС 1986 года [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Современные эпидемиологические и молекулярно-генетические исследования, направленные на оценку последствий низкодозовых радиационных воздействий у человека, показали неоднозначные результаты. В частности, анализ небольшой когорты британских ветеранов ядерных испытаний не выявил статистически значимого увеличения частоты хромосомных aberrаций у самих военнослужащих, а также не обнаружил роста числа DNM или структурных вариаций у их потомков. Тем не менее исследователи отметили, что трансгенерационный эффект полностью исключить невозможно, учитывая ограниченный размер выборки и низкую достоверность дозовых оценок облучения [14, 15].

Два независимых исследования, посвященных последствиям катастрофы на Чернобыльской АЭС, зафиксировали двукратное увеличение частоты мутаций в минисателлитах, микросателлитах и tandemных повторяющихся локусах у потомков ликвидаторов аварии [12, 16]. Однако сравнительно небольшой объем выборки, наличие возможных смешивающих факторов и ограниченное количество исследованных геномных локусов затрудняют однозначную интерпретацию полученных данных и остаются предметом научных дискуссий относительно статистической значимости выявленных различий [10, 18].

В работе Йегера и соавт. была исследована когорта из 105 лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, и их 130 потомков, рожденных в период с 1987 по 2002 годы. Родители участников либо проживали в г. Припяти на момент аварии, либо были задействованы в ликвидации ее последствий, включая охрану и дезактивацию территории. Согласно результатам анализа, статистически значимого увеличения частоты мутаций в изолированных клетках у потомков выявлено не было [17].

Проблема возможных трансгенерационных эффектов ИИ остается актуальной на протяжении более семи десятилетий – с момента начала наблюдений за потомством выживших после атомных бомбардировок. Одним из ключевых ограничений таких исследований является их зависимость от фенотипических показателей, включая частоту врожденных пороков развития, что не всегда позволяет уловить субклинические и молекулярные последствия радиационного воздействия [19].

Последующие работы показали, что хроническое воздействие повышенных уровней ИИ в окружающей среде ассоциировано с увеличением риска злокачественных новообразований и врожденных аномалий, что подчеркивает наличие тонких и ранее недооцененных эффектов радиации как на соматическую, так и на зародышевую линии [20]. В последующих публикациях Йегер и коллеги провели детализированный анализ DNM и их кластеров в масштабе тысяч пар оснований, связанных с процессами репарации двуцепочечных разрывов ДНК, однако не выявили значимого увеличения частоты мутаций у потомков облученных родителей [17].

Лоуренс и соавт., а также Мурхаус и соавт. исследовали DNM, структурные варианты и хромосомные аберрации у потомков британских ветеранов ядерных испытаний, подвергшихся неясному по величине радиационному воздействию. Аналогично результатам Йегера и коллег в этих исследованиях не было выявлено статистически значимого увеличения частоты мутаций ни в одном из анализируемых классов, включая кластеры DNM размером 10 и 100 пар оснований [21, 22]. Вместе с тем экспериментальные данные, полученные на моделях мышей и в соматических клетках, указывают на то, что кластеры мутаций в масштабе одиночных пар оснований могут возникать как результат вторичных эффектов взаимодействия высокоэнергетических частиц с молекулой ДНК [22].

Трансгенерационное действие ИИ было получено именно в исследованиях с использованием моделей на мышах. Скрининговые эксперименты, основанные на анализе видимых фенотипических проявлений у потомков облученных родителей, так называемые тесты на специфические локусы, предоставили ключевые подтверждения радиационно-индуцированных наследственных изменений. Согласно этим данным, частота мутаций у потомков прямо зависела от дозы облучения: при воздействии на сперматогонию она увеличивается линейно, а при облучении созревающих и зрелых ооцитов наблюдался экспоненциальный рост частоты мутаций [23]. Более того, радиационное воздействие на ооциты вызывало примерно вдвое больше мутаций по сравнению с воздействием на сперматогонию [11, 23].

Тем не менее тесты на специфические локусы имели значительные методологические ограничения, поскольку охватывали лишь ограниченное число участков генома – преимущественно семь белок-кодирующих генов. Это затрудняло оценку общей мутационной нагрузки и характера мутаций на уровне всего генома. Прорыв в этой области стал возможен благодаря развитию технологий высокопроизводительного секвенирования, в частности полногеномного секвенирования (WGS), которое позволило проводить детальный анализ DNM по всему геному [24].

Несмотря на достижения в молекулярной генетике, в понимании закономерностей индукции мутаций у человека сохраняются значительные пробелы [9, 10, 11]. Традиционные подходы

к мониторингу DNM в зародышевой линии человека обладают ограниченной чувствительностью, что зачастую приводит к противоречивым и статистически неубедительным результатам относительно наследственных эффектов радиации у потомков облученных родителей [25, 26].

Современное развитие методов WGS существенно расширяет возможности анализа, предоставляя новые данные о типах, распределении, последствиях и молекулярных механизмах возникновения DNM в зародышевой линии человека [17, 27, 28]. Известно, что воздействие ИИ увеличивает общую мутационную нагрузку, что подтверждено экспериментами на животных, где после воздействия на родителей высоких доз радиации наблюдался повышенный уровень DNM у потомков [10].

Например, у мышей, подвергшихся воздействию дозы 3 Гр, наблюдалось статистически значимое увеличение частоты структурных вариантов (SV), инделей и кластерных мутаций, включающих от одной до четырех однонуклеотидных замен (SNP) либо комбинации SNP и инделей, расположенных на расстоянии нескольких пар оснований друг от друга [13].

У человека аналогичные тенденции были отмечены в исследованиях, проведенных среди семей, проживающих в сильно загрязненных районах Беларуси и Украины после аварии на Чернобыльской АЭС, где зафиксировано статистически значимое повышение частоты митохондриальных мутаций [12]. Схожие результаты получены и для групп облученных семей, проживающих вблизи Семипалатинского ядерного полигона (Казахстан), подвергшихся воздействию радиоактивных осадков с эффективной дозой более 1 Зв, а также среди населения вдоль реки Теча, где фиксировались случаи хронического воздействия в результате сбросов радиоактивных отходов. В обеих популяциях обнаружено значительное увеличение частоты мутаций в зародышевой линии потомков облученных родителей [29].

Несмотря на эти наблюдения, межпоколенческие эффекты радиационного облучения родителей до зачатия ребенка остаются предметом дискуссии. Данная проблема приобрела особую актуальность после атомных бомбардировок Японии и получила новое развитие после публикации работы Гарднера и соавторов, в которой сообщалось о повышенной заболеваемости лейкемией и неходжкинской лимфомой среди детей, проживающих вблизи ядерного комплекса Селлафилд (Великобритания). Исследователи провели корреляцию с облучением отцов до зачатия ребенка, выдвинув так называемую «гипотезу Гарднера». Кластеры детских лейкозов, выявленные в деревне Сискейл, географическом районе, прилегающем к атомной электростанции Селлафилд, послужили основанием для выдвижения предположения о возможной причинно-следственной связи между преконцептивным облучением родителей и риском онкогематологических заболеваний у их детей [30].

В последующие годы было предпринято множество исследований для проверки этой гипотезы, включая обзоры Литтла и соавт. (1992, 1993, 1994, 1996, 1999), которые в совокупности не подтвердили наличие статистически значимой зависимости между преконцептивным воздействием радиации и ростом заболеваемости лейкемией. Современный консенсус эпидемиологических исследований, включая отчеты междунаrodnых организаций, указывает на то, что радиационное облучение родителей до зачатия ребенка не оказывает значимого влияния на здоровье потомства [10, 26, 31].

Тем не менее результаты клеточных и экспериментальных исследований на животных в целом подтверждают наличие неблагоприятных эффектов у необлученного потомства в результате родительского воздействия радиации, особенно при дозах около 1 Гр у самцов [26]. Следует подчеркнуть, что многие исследования до настоящего времени не выявили достоверной связи между преконцептивным облучением и увеличением частоты неблагоприятных исходов беременности или онкологических заболеваний у детей [32].

Интересные данные о возможных эпигенетических механизмах передачи радиационно-индуцированных эффектов были получены на модели «Данио-рерио» (*Danio rerio*). В этих исследованиях показано, что родительское облучение вызывало дифференциальное метилирование специфических генов у поколения F0, причем данные эпигенетические изменения могли сохраняться и передаваться потомству вплоть до поколения F3, не подвергавшегося облучению в течение всего жизненного цикла [33].

### **Облучение самцов и трансгенерационные эффекты**

Работа Литтла и соавт. [10] обобщает современное состояние доказательств, касающихся трансгенерационных эффектов радиационного воздействия. Согласно приведенным данным, исследования на животных убедительно подтверждают наличие изменений в соматических клетках у потомства самцов, подвергшихся облучению. Более того, ряд экспериментов указывает на то, что наиболее выраженные эффекты наблюдаются в случаях, когда зачатие потомства происходит вскоре после радиационного воздействия, что предполагает участие сперматид – клеток, находящихся на завершающих стадиях сперматогенеза, – как наиболее чувствительных мишеней радиации.

Исследования, направленные на выявление молекулярных и генетических изменений в первом поколении (F1) у людей, подвергшихся радиационному воздействию, показали противоречивые результаты. Лившиц и соавт. [34], сравнивая частоту мутаций в минисателлитных аллелях у детей ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и необлученной контрольной группы, не обнаружили статистически значимых различий. Однако авторы отметили тенденцию к повышенной частоте мутаций у детей, зачатых

вскоре после облучения отцов, по сравнению с теми, чьи родители подверглись радиации более чем за четыре месяца до зачатия, хотя выявленные различия не достигли уровня статистической значимости.

Схожие данные представили Дуброва и соавт. [29], которые сообщили о повышенной частоте мутаций в зародышевой линии у отцов, проживающих вблизи реки Теча, по сравнению с семьями из необлученных регионов. В исследованиях Нила и Шулла [35], проведенных среди потомков выживших после атомной бомбардировки, не было выявлено изменений в соотношении полов при рождении или увеличения частоты хромосомных aberrаций у детей облученных родителей. Аналогичные результаты получены в более поздних работах Кодаиры и коллег [36], где не отмечалось увеличения частоты мутаций в мини- и микросателлитных локусах у потомков.

Кроме того, Тон и соавт. не выявили увеличения частоты мутаций у детей, рожденных от пациентов, перенесших в детстве онкологические заболевания и прошедших курс лучевой терапии. Несмотря на значительный объем выборки и сильные стороны дизайна, исследование не обладало достаточной статистической мощностью для выявления редких случаев радиационно-индуцированных наследственных заболеваний в рамках современных трансгенерационных моделей [37].

DNM в зародышевой линии представляют собой спонтанные генетические изменения, возникающие в процессе гаметогенеза и приводящие к появлению новых мутаций, отсутствовавших у родителей, но наследуемых их потомством. Хотя влияние материнских факторов на формирование DNM изучалось достаточно подробно, исследования подчеркивают растущую роль отцовских факторов в формировании мутационного профиля зародышевой линии [28]. В частности, данные свидетельствуют о том, что состояние сперматогенеза, возраст отца, экспозиция ИИ и другие внешние факторы могут существенно влиять на частоту и характер DNM в потомстве.

В отличие от ооцитов, которые после рождения не проходят репликацию ДНК, сперматогонимальные стволовые клетки (ССК) у мужчин сохраняют способность к непрерывному делению в течение всей жизни, совершая примерно один цикл деления каждые 16 суток. Таким образом, зрелые яйцеклетки у 20- и 40-летних женщин в среднем прошли около 22 митотических циклов, тогда как зрелые сперматозоиды у 20-летнего мужчины – порядка 100–150 циклов, а у 40-летнего – более 600 [38]. Это различие указывает на то, что каждый дополнительный год отцовского возраста вносит значительно больший вклад в накопление зародышевых DNM у потомства (вследствие ошибок репликации и накопления повреждений ДНК), чем каждый дополнительный год материнского возраста, при котором накапливаются в основном повреждения, но не ошибки репликации.

Воздействие ИИ как в результате медицинского облучения при лечении онкологических заболеваний, так и вследствие радиационных катастроф (например, аварии на АЭС Фукусима) может оказывать неблагоприятное влияние на зародышевые клетки, особенно на активно делящиеся ССК. Эти клетки демонстрируют высокую чувствительность к радиационно-индуцированной гибели по сравнению с половыми клетками поздних стадий сперматогенеза. Исследования Мейстриха показали, что облучение приводит к разрушению стволовых клеток и блокаде дифференцировки сперматогоний. В результате оставшиеся сперматоциты и сперматиды продолжают развитие в зрелые клетки, однако их пополнение из ССК становится невозможным, что вызывает резкое снижение количества сперматозоидов и повышает риск накопления мутаций в выживших клетках [39].

Данные, полученные в экспериментах на животных и клеточных моделях, свидетельствуют о том, что высокие дозы ИИ (1 Гр и более) усиливают мутагенез ДНК, преимущественно за счет увеличения частоты двуцепочечных разрывов [10, 17]. В исследованиях на мышах отмечено накопление клеток с модифицированной ДНК в зародышевой линии потомков после отцовского облучения, причем наблюдалась зависимость частоты таких изменений от дозы, полученной отцом [11]. Например, доза 3 Гр у самцов-мышей приводила к девятикратному увеличению частоты зародышевых ДНК-модифицированных клеток по сравнению с контролем [13].

Несмотря на убедительные результаты на животных моделях, наследственные эффекты радиационного воздействия у человека до конца не изучены. В одном из наиболее интересных исследований с применением WGS сравнивались геномы 19 детей, чьи отцы подвергались радиации (в связи с профессиональной деятельностью или лечением рака), с геномами 28 детей необлученных отцов. Согласно результатам, множественные DNM были выявлены у 68% потомков из группы облученных отцов и лишь у 18% в контрольной группе. Однако после статистической корректировки по возрасту отцов существенных различий в общем количестве DNM между группами обнаружено не было [13].

Дополнительные исследования с применением WGS потомков выживших после атомной бомбардировки в Нагасаки, не выявили однозначных доказательств существования трансгенерационного эффекта радиации, что, вероятно, связано с ограниченным размером исследуемых выборок [40].

У потомков выживших после атомной бомбардировки, не было выявлено увеличения частоты мутаций в микросателлитных и минисателлитных локусах [36] по сравнению с необлученными контрольными группами. Аналогичные результаты были получены и в случае Чернобыльской катастрофы: не наблюдалось трансгенерационного эффекта отцовского облучения, включая изменения общего коли-

чества, типа, частоты или распределения DNM в зародышевой линии у потомков облученных отцов [17].

### ***Последствия для сперматогенеза, беременности и потомства***

Дозы облучения, вызывающие функциональные нарушения и снижение общего количества ССК, оцениваются в диапазоне 0,1–1,2 Гр, тогда как необратимые эффекты, сопровождающиеся выраженным снижением концентрации сперматозоидов, наблюдаются при дозах 4–6 Гр. Воздействие умеренных доз радиации (1,5–2 Гр) вызвало снижение числа сперматозоидов примерно на 50% уже через 50–60 суток после облучения. ИИ также связано с уменьшением подвижности сперматозоидов, снижением их жизнеспособности, увеличением частоты аномалий морфологии и ростом уровня фрагментации ДНК [29].

Несмотря на выявленные изменения в сперматогенезе, крупные клинические и эпидемиологические исследования не подтвердили наличия повышенного риска мертворождения или перинатальной смертности у потомства мужчин, подвергшихся облучению гонад вследствие терапии рака в детском возрасте [41].

Аналогично облучение в широком диапазоне доз от 0,01 до 25 Гр не было связано с повышением риска преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела или врожденных пороков развития у потомства выживших после детского рака. В другом исследовании было установлено, что радиологические процедуры (рентгенография, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография или другие методы визуализации с использованием радионуклидов), выполненные в течение шести месяцев до зачатия, увеличивали риск рождения ребенка с низкой массой тела в 1,5 раза, однако не сопровождалось ростом частоты самопроизвольных аборт, мертворождений, врожденных аномалий или кесаревых сечений [42].

Различия в результатах исследований, касающихся влияния радиации на массу тела новорожденных, вероятнее всего объясняются вариабельностью доз радиации и различиями во временных интервалах между облучением и зачатием. В целом эпидемиологические данные не выявляют статистически значимой связи между отцовским радиационным воздействием и повышением риска онкологических или наследственных заболеваний у потомства [17].

Современное понимание спектра мутаций остается ограниченным: влияние ИИ на половые клетки на других стадиях гаметогенеза пока не исследовано методами WGS. Считается, что наследственные эффекты радиации зависят от стадии развития гамет, подвергшихся воздействию, поскольку каждая из них характеризуется уникальной конформацией хроматина и различной способностью к репарации поврежденных ДНК [43].

Отцовский и материнский гаметогенез отличаются не только по продолжительности, но и по структуре хроматина: в зрелых сперматозои-

дах большая часть ДНК упакована не в гистоны, а в протамины, что влияет на чувствительность клеток к радиации и характер мутагенеза. Действительно, исследования на мышах с использованием тестов на специфических локусах показали, что индукция мутаций у потомства зависит от типа родительского воздействия. Так, мужские половые клетки, вступившие в мейоз, а также созревающие и зрелые ооциты проявляют значительно более высокую радиочувствительность, чем сперматогонии [11]. Эти результаты подчеркивают важность изучения влияния ИИ на половые клетки, находящиеся на различных стадиях развития, а не только на стадии зрелых сперматозоидов.

Особое внимание заслуживает воздействие радиации на сперматогонии и незрелые ооциты, поскольку именно эти клетки представляют ключевые звенья в оценке потенциального риска радиационного воздействия на человека. Незрелые ооциты мышей демонстрируют высокую чувствительность к летальным эффектам облучения, что осложняет прямую оценку геномных изменений. Так, уже доза 0,45 Гр приводит к выраженной потере примордиальных фолликулов в яичниках [44].

В рамках проведенного исследования были охарактеризованы и количественно оценены DNМ, преимущественно замены оснований и малые индели, в сперматогониях и зрелых ооцитах с использованием WGS, что позволило проанализировать трансгенерационные эффекты ИИ на уровне всего генома.

Воздействие ИИ на половые клетки приводит к возникновению мутаций в геномах потомства. Ранее проведенные исследования WGS показали, что облучение сперматозоидов мышей вызывает формирование инсерций/делений (инделей) и многосайтовых мутаций, представленных кластерами SNP и инделей [24]. Однако существующие знания о спектре радиационно-индуцированных мутаций остаются ограниченными, а влияние радиационного воздействия на половые клетки, находящиеся на стадиях, отличных от стадии зрелых сперматозоидов, до сих пор не изучено в достаточной степени.

Современные научные и прикладные опасения в области радиационной биологии все чаще связаны с воздействием низкоэнергетических источников и низкодозового облучения (Low-Dose Radiation). К этой категории относятся не только гражданские и промышленные ситуации, но и условия, в которых оказываются астронавты, поскольку человечество вступает в новую эпоху космических полетов и длительных миссий за пределы земной орбиты [31].

Люди подвергаются хроническому воздействию низких доз радиации во время авиаперелетов, космических экспедиций, проживания на территориях с низким уровнем радиоактивного загрязнения, а также в ходе профессиональной деятельности, например, на атомных электростанциях или при проведении лучевой терапии. Биологические эффекты низкодозового облучения изучаются уже несколько десятилетий [45],

однако механизмы, лежащие в их основе, до сих пор остаются не до конца понятными и особенно в отношении комбинированных воздействий различных типов излучения.

Поскольку риски, связанные с низкодозовым облучением, имеют большое общественное и медицинское значение, понимание молекулярных механизмов радиационно-индуцированных повреждений становится ключевым направлением исследований. ИИ способно вызывать как изолированные повреждения ДНК, так и кластерные повреждения, включающие одно- и двухцепочечные разрывы, окисленные пурины и пиримидины, а также абазические участки. Простые двухцепочечные разрывы составляют около 70–80% всех повреждений ДНК, индуцированных ИИ [46].

Двухцепочечные разрывы ДНК представляют собой наиболее тяжелый и потенциально летальный тип клеточного повреждения. У эукариот основным путем репарации двухцепочечных разрывов является негомологичное соединение концов (Non-Homologous End Joining, NHEJ), инициирующееся связыванием белкового комплекса Ku70/Ku80 с концами разорванных цепей ДНК [47].

Особенно высокой чувствительностью к ИИ характеризуется кроветворная система, в частности периферические лимфоциты крови. Даже низкие дозы радиации при отсутствии своевременной и точной репарации могут вызывать необратимые повреждения ДНК, приводящие к репликативным и транскрипционным ошибкам, апоптозу или нарушению клеточного цикла, что в свою очередь может способствовать развитию гематологических заболеваний.

Способность клеток крови к репарации ДНК рассматривается как ценный биомаркер радиационного воздействия, применяемый в программах радиационного мониторинга популяций. Воздействие низких доз радиации индуцирует широкий спектр повреждений, включая двухцепочечные разрывы, одноцепочечные разрывы и модификации оснований, однако именно двухцепочечные разрывы признаны наиболее разрушительными и трудно восстанавливаемыми повреждениями генетического материала [48].

Понимание биологических последствий воздействия низких доз ионизирующего излучения приобретает все большую актуальность. Современные оценки радиационного риска при низких дозах по-прежнему опираются на концепцию линейной беспороговой зависимости «доза–эффект» (LNT-модель), согласно которой потенциально вредные последствия для здоровья экстраполируются с относительно высоких доз на область малых и сверхмалых доз, характерных для профессионального и экологического облучения. Особую группу риска составляют работники атомных электростанций и авиакосмические экипажи, подвергающиеся длительному комбинированному воздействию ИИ низкой мощности дозы, включая нейтронное и  $\gamma$ -излучение [49].

Биологические эффекты ИИ в условиях низкой мощности дозы отличаются значительной

сложностью. Реакция организма человека на такое облучение определяется множеством факторов, среди которых важную роль играют нецелевые (Bystander effect / Эффект свидетеля) и адаптивные клеточные реакции, существенно влияющие на процессы репарации ДНК [50].

### Заклучение

Таким образом, несмотря на большой объем накопленных за многие десятилетия публикаций, в настоящее время сохраняется выраженная неоднородность методологических подходов, дизайна исследований и способов представления результатов. Указанные проблемы носят системный характер и неоднократно отмечались в литературе, что подчеркивает необходимость совершенствования методологии и стандартизации представления данных в будущих исследованиях.

Отсутствуют полноценные лабораторные данные касающиеся воздействия низких доз ИИ в условиях, максимально приближенных к реальным сценариям хронического низкодозового облучения человека. Это делает крайне актуальными дальнейшие комплексные исследования на целых популяциях, которые позволят получить данные, более адекватно отражающие естественные реакции организмов и популяций, подвергшихся длительному низкодозовому радиационному воздействию.

### Литература

- Молекулярная и клеточная радиационная биология : учеб. пособие / А. Н. Батын, И. Э. Бученков, Н. Г. Власова [и др.]. – Минск : Вышэйшая школа, 2021. – С. 169-172.
- Long-term consequences of radiation-induced bystander effects depend on radiation quality and dose and correlate with oxidative stress / M. Buonanno, S. M. de Toledo, D. Pain, E. I. Azzam // *Radiat Res.* – 2011. – Vol. 175, № 4. – P. 405-415. – doi: 10.1667/RR2461.1.
- Mettler, F. J. Major radiation exposure – what to expect and how to respond / F. J. Mettler, G. L. Voelz // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346, № 20. – P. 1554-1561. – doi: 10.1056/NEJMra000365.
- Effects of  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  Irradiation on the Reproductive Function of *Caenorhabditis elegans* / F. Cui, N. Ma, X. Han [et al.] // *Dose Response.* – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 1559325818820981. – doi: 10.1177/1559325818820981.
- Doll, R. Hazards of ionising radiation: 100 years of observations on man / R. Doll // *Br. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 72, № 6. – P. 1339-1349. – doi: 10.1038/bjc.1995.513.
- Muller, H. J. Artificial Transmutation of the Gene / H. J. Muller // *Science.* – 1927. – Vol. 66, № 1699. – P. 84-87. – doi: 10.1126/science.66.1699.84.
- Gager, C. S. Chromosome and Gene Mutations in *Datura* Following Exposure to Radium Rays / C. S. Gager, A. F. Blakeslee // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1927. – Vol. 13, № 2. – P. 75-79. – doi: 10.1073/pnas.13.2.75.
- Fukunaga, H. A Brief Overview of Radiation-Induced Effects on Spermatogenesis and Oncofertility / H. Fukunaga, A. Yokoya, K. M. Prise // *Cancers.* – 2022. – Vol. 14. – P. 805. – doi: 10.3390/cancers14030805.
- Risk of death among children of atomic bomb survivors after 62 years of follow-up: a cohort study / E. J. Grant, K. Furukawa, R. Sakata [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 13. – P. 1316-1323. – doi: 10.1016/S1470-2045(15)00209-0.
- Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents / M. P. Little, D. T. Goodhead, B. A. Bridges, S. D. Bouffler // *Mutat Res.* – 2013. – Vol. 753, № 1. – P. 50-67. – doi: 10.1016/j.mrrev.2013.04.001.
- Radiation effects on human heredity / N. Nakamura, A. Suyama, A. Noda, Y. Kodama // *Annu Rev Genet.* – 2013. – Vol. 47. – P. 33-50. – doi: 10.1146/annurev-genet-111212-133501.
- Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident / Y. E. Dubrova, V. N. Nesterov, N. G. Krouchinsky [et al.] // *Nature.* – 1996. – Vol. 380, № 6576. – P. 683-686. – doi: 10.1038/380683a0.
- Multisite de novo mutations in human offspring after paternal exposure to ionizing radiation / M. Holtgrewe, A. Knaus, G. Hildebrand [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 14611. – doi: 10.1038/s41598-018-33066-x.8.
- M-FISH evaluation of chromosome aberrations to examine for historical exposure to ionising radiation due to participation at British nuclear test sites / K. J. Lawrence, M. Scholze, J. Seixo [et al.] // *J. Radiol. Prot.* – 2024. – Vol. 44, № 1. – Art. 011501. – doi: 10.1088/1361-6498/ad1743.44, 011501.
- No evidence of increased mutations in the germline of a group of British nuclear test veterans / A. J. Moorhouse, M. Scholze, N. Sylvius [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 10830. – doi: 10.1038/s41598-022-14999-w.
- Mini-and microsatellite mutations in children from Chernobyl accident cleanup workers / R. J. Slebos, R. E. Little, D. M. Umbach [et al.] // *Mutat Res.* – 2004. – Vol. 559, № 1-2. – P. 143-51. – doi: 10.1016/j.mrgtox.2004.01.003.

17. Lack of transgenerational effects of ionizing radiation exposure from the Chernobyl accident / M. Yeager, M. J. Machiela, P. Kothiyal [et al.] // *Science*. – 2021. – Vol. 372, № 6543. – P. 725-729. – doi: 10.1126/science.abg2365.
18. A systematic review of human evidence for the inter-generational effects of exposure to ionizing radiation / J. Stephens, A. J. Moorhouse, K. Craenen [et al.] // *Int J Radiat Biol*. – 2024. – Vol. 100, № 9. – P. 1330-1363. – doi: 10.1080/09553002.2024.2306328.
19. Congenital malformations and perinatal deaths among the children of atomic bomb survivors: A reappraisal / M. Yamada, K. Furukawa, Y. Tatsukawa [et al.] // *Am. J. Epidemiol*. – 2021. – Vol. 190, № 11. – P. 2323-2333. – doi: 10.1093/aje/kwab099.
20. Impact of environmental radiation on the incidence of cancer and birth defects in regions with high natural radioactivity / A. Zlobina, I. Farkhutdinov, F. P. Carvalho [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 14. – P. 8643. – doi: 10.3390/ijerph19148643.
21. The genome-wide effects of ionizing radiation on mutation induction in the mammalian germline / A. B. Adewoye, S. J. Lindsay, Y. E. Dubrova, M. E. Hurler // *Nat Commun*. – 2015. – Vol. 6. – P. 6684. – doi: 10.1038/ncomms7684.
22. Spectra and characteristics of somatic mutations induced by ionizing radiation in hematopoietic stem cells / Y. Matsuda, A. Uchimura, Y. Satoh [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2023. – Vol. 120, № 15. – P. e2216550120. – doi: 10.1073/pnas.2216550120.
23. Searle, A. G. Mutation induction in mice / A. G. Searle // *Adv. Radiat. Biol*. – 1974. – Vol. 4. – P. 131-207.
24. Characteristics of induced mutations in offspring derived from irradiated mouse spermatogonia and mature oocytes / Y. Satoh, J. I. Asakawa, M. Nishimura [et al.] // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 37. – doi: 10.1038/s41598-019-56881-2.
25. The children of parents exposed to atomic bombs—estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans / J. V. Neel, W. J. Schull, A. A. Awa [et al.] // *Am J Hum Genet*. – 1990. – Vol. 46, № 6. – P. 1053-72.
26. Heredity Effects of Radiation : UNSCEAR 2001 Report to the General Assembly, with Scientific Annex. – New York : UN, 2001. – 160 p.
27. Germline de novo mutation clusters arise during oocyte aging in genomic regions with high double-strand-break incidence / J. M. Goldmann, V. B. Seplyarskiy, W. S. W. Wong [et al.] // *Nat Genet*. – 2018. – Vol. 50, № 4. – P. 487-492. – doi: 10.1038/s41588-018-0071-6.
28. Goldmann, J. M. De novo mutations reflect development and aging of the human germline / J. M. Goldmann, J. A. Veltman, C. Gilissen // *Trends Genet*. – 2019. – Vol. 35, № 11. – P. 828-839. – doi: 10.1016/j.tig.2019.08.005.
29. Minisatellite germline mutation rate in the Techa River population / Y. E. Dubrova, O. G. Ploshchanskaya, O. S. Kozyonova, A. V. Akleyev // *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen*. – 2006. – Vol. 602, № 1-2. – P. 74-82. – doi: 10.1016/j.mrfmmm.2006.08.001.
30. Results of Case-control Study of Leukaemia and Lymphoma Among Young People Near Sellafield Nuclear Plant in West Cumbria / M. J. Gardner, M. P. Snee, A. J. Hall [et al.] // *BMJ*. – 1990. – Vol. 300, № 6722. – P. 423-9. – doi: 10.1136/bmj.300.6722.423.
31. Boice, J. D. Space: The Final Frontier—Research Relevant to Mars / J. D. Boice // *Health Phys*. – 2017. – Vol. 112, № 4. – P. 392-397. – doi: 10.1097/HP.0000000000000656.2017.
32. Preconception and prenatal radiation exposure: health effects and protective guidance : Recommendations of the National Council on radiation protection and measurements / National Council on Radiation Protection and Measurements. – Woodmont, 2013. – P. 146-150.
33. Low-Dose Radiation Can Cause Epigenetic Alterations Associated With Impairments in Both Male and Female Reproductive Cells / C. T. Leung, Y. Yang, K. N. Yu // *Front. Genet*. – 2021. – Vol. 12. – P. 710143. – doi: 10.3389/fgene.2021.710143.
34. Children of Chernobyl cleanup workers do not show elevated rates of mutations in minisatellite alleles / L. A. Livshits, S. G. Malyarchuk, S. A. Kravchenko [et al.] // *Radiat Res*. – 2001. – Vol. 155, № 1. – P. 74-80. – doi: 10.1667/0033-7587(2001)155.
35. Neel, J. V. Genetic studies at the Atomic Bomb Casualty Commission—Radiation Effects Research Foundation: 1946-1997 / J. V. Neel // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1998. – Vol. 95, № 10. – P. 5432-6. – doi: 10.1073/pnas.95.10.5432.
36. No Evidence of Increased Mutation Rates at Microsatellite Loci in Offspring of A-Bomb Survivors / M. Kodaira, H. Ryo, N. Kamada [et al.] // *Radiat Res*. – 2010. – Vol. 173, № 2. – P. 205-13. – doi: 10.1667/RR1991.1.
37. Germline minisatellite mutations in survivors of childhood and young adult cancer treated with radiation / E. J. Tawn, G. S. Rees, C. Leith [et al.] // *Int J Radiat Biol*. – 2011. – Vol. 87, № 3. – P. 330-40. – doi: 10.3109/09553002.2011.530338.
38. Acuna-Hidalgo, R. New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease / R. Acuna-Hidalgo, J. A. Veltman, A. Hoischen // *Genome Biol*. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 241. – doi: 10.1186/s13059-016-1110-1.
39. Meistrich, M. L. Risks of genetic damage in offspring conceived using spermatozoa produced during chemotherapy or radiotherapy / M. L. Meistrich // *Andrology*. – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 545-558. – doi: 10.1111/andr.12740.
40. Detection of de novo single nucleotide variants in offspring of atomic-bomb survivors close to the hypocenter by whole-genome sequencing / M. Horai, H. Mishima, C. Hayashida [et al.] // *J Hum Genet*. – 2018. – Vol. 63, № 3. – P. 357-363. – doi: 10.1038/s10038-017-0392-9.
41. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study / L. B. Signorello, J. J. Mulvihill, D. M. Green [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, № 9741. – P. 624-630. – doi: 10.1016/S0140-6736(10)60752-0.
42. Paternal exposure to medical-related radiation associated with low birth weight infants: a large population based, retrospective cohort study in rural China / S. Chen, Y. Yang, Y. Qv [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 2. – P. e9565. – doi: 10.1097/MD.00000000000009565.
43. Adler, I. D. Comparison of the duration of spermatogenesis between male rodents and humans / I. D. Adler // *Mutat. Res*. – 1996. – Vol. 352, № 1-2. – P. 169-172. – doi: 10.1016/0027-5107(95)00223-5.
44. Sankaranarayanan, K. Genome-based, mechanism-driven computational modeling of risks of ionizing radiation: The next frontier in genetic risk estimation? / K. Sankaranarayanan, H. Nikjoo // *Mutat Res Rev Mutat Res*. – 2015. – Vol. 764. – P. 1-15. – doi: 10.1016/j.mrrev.2014.12.003.
45. Facts and controversies about radiation exposure, part 2: low-level exposures and cancer risk / J. J. Strzelczyk, J. Damilakis, M. V. Marx [et al.] // *J. Am. Coll. Radiol*. – 2007. – Vol. 4. – P. 32-39.
46. Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events / H. Nikjoo, P. O'Neill, D. T. Goodhead, M. Terrissol //

- Int J Radiat Biol. – 1997. – Vol. 71, № 5. – P. 467-83. – doi: 10.1080/095530097143798.
47. Hamada, N. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: History, current situation and future prospects / N. Hamada, Y. Fujimichi // J Radiat Res. – 2014. – Vol. 55, № 4. – P. 629-40. – doi: 10.1093/jrr/rru019.
  48. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies / E. Pernot, J. Hall, S. Baatout [et al.] // Mutat Res. – 2012. – Vol. 751, № 2. – P. 258-286. – doi: 10.1016/j.mrrev.2012.05.003.
  49. Brenner, D. J. Estimating radiation-induced cancer risks at very low doses: rationale for using a linear no-threshold approach / D. J. Brenner, R. K. Sachs // Radiat. Environ. Biophys. – 2006. – Vol. 44, № 4. – P. 253-6. – doi: 10.1007/s00411-006-0029-4.
  50.  $\gamma$ -H2AX responds to DNA damage induced by long-term exposure to combined low-dose-rate neutron and  $\gamma$ -ray radiation / J. Zhang, Y. He, X. Shen [et al.] // Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. – 2016. – Vol. 795. – P. 36-40. – doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.11.004.
- ### References
1. Batjan AN, Buchenko IJe, Vlasova NG, Gerasimovich NV, Kravchenko VA, Mel'nov SB, Puhteeva IV. Molekuljarnaja i kletocchnaja radiacionnaja biologija. Minsk: Vyshjeshaja shkola; 2021. p. 169-172. (Russian).
  2. Buonanno M, de Toledo SM, Pain D, Azzam EI. Long-term consequences of radiation-induced bystander effects depend on radiation quality and dose and correlate with oxidative stress. Radiat Res. 2011;175(4):405-15. doi: 10.1667/RR2461.1.
  3. Mettler FJ, Voelz GL. Major radiation exposure – what to expect and how to respond. N Engl J Med. 2002;346(20):1554-1561. doi: 10.1056/NEJMra000365.
  4. Cui F, Ma N, Han X, Chen N, Xi Y, Yuan W, Xu Y, Han J, Xu X, Tu Y. Effects of  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  Irradiation on the Reproductive Function of *Caenorhabditis elegans*. Dose Response. 2019;17(1):1559325818820981. doi: 10.1177/1559325818820981.
  5. Doll R. Hazards of ionising radiation: 100 years of observations on man. Br. J. Cancer. 1995;72(6):1339-1349. doi: 10.1038/bjc.1995.513.
  6. Muller HJ. Artificial Transmutation of the Gene. Science. 1927;66(1699):84-87. doi: 10.1126/science.66.1699.84.
  7. Gager CS, Blakeslee AF. Chromosome and Gene Mutations in *Datura* Following Exposure to Radium Rays. Proc Natl Acad Sci USA. 1927;13(2):75-9. doi: 10.1073/pnas.13.2.75.
  8. Fukunaga H, Yokoya A, Prise KM. A Brief Overview of Radiation-Induced Effects on Spermatogenesis and Oncofertility. Cancers. 2022;14:805. doi: 10.3390/cancers14030805.
  9. Grant EJ, Furukawa K, Sakata R, Sugiyama H, Sadakane A, Takahashi I, Utada M, Shimizu Y, Ozasa K. Risk of death among children of atomic bomb survivors after 62 years of follow-up: a cohort study. Lancet Oncol. 2015;16(13):1316-1323. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00209-0.
  10. Little MP, Goodhead DT, Bridges BA, Bouffler SD. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. Mutat Res. 2013;753(1):50-67. doi: 10.1016/j.mrrev.2013.04.001.
  11. Nakamura N, Suyama A, Noda A, Kodama Y. Radiation effects on human heredity. Annu Rev Genet. 2013;47:33-50. doi: 10.1146/annurev-genet-111212-133501.
  12. Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, Ostapenko VA, Neumann R, Neil DL, Jeffreys AJ. Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. Nature. 1996;380(6576):683-6. doi: 10.1038/380683a0.
  13. Holtgrewe M, Knaus A, Hildebrand G, Pantel JT, Santos MRL, Neveling K, Goldmann J, Schubach M, Jäger M, Coutelier M, Mundlos S, Beule D, Sperling K, Krawitz PM. Multisite de novo mutations in human offspring after paternal exposure to ionizing radiation. Sci Rep. 2018;8(1):14611. doi: 10.1038/s41598-018-33066-x.
  14. Lawrence KJ, Scholze M, Seixo J, Daley F, Al-Haddad E, Craenen K, Gillham C, Rake C, Peto J, Anderson R. M-FISH evaluation of chromosome aberrations to examine for historical exposure to ionising radiation due to participation at British nuclear test sites. J. Radiol. Prot. 2024;44(1):011501. doi: 10.1088/1361-6498/ad1743.44.011501.
  15. Moorhouse AJ, Scholze M, Sylvius N, Gillham C, Rake C, Peto J, Anderson R, Dubrova YE. No evidence of increased mutations in the germline of a group of British nuclear test veterans. Sci. Rep. 2022;12(1):10830. doi: 10.1038/s41598-022-14999-w.
  16. Slebos RJ, Little RE, Umbach DM, Antipkin Y, Zadaorozhnaja TD, Mendel NA, Sommer CA, Conway K, Parrish E, Gulino S, Taylor JA. Mini-and microsatellite mutations in children from Chernobyl accident cleanup workers. Mutat Res. 2004;559(1-2):143-51. doi: 10.1016/j.mrgentox.2004.01.003.
  17. Yeager M, Machiela MJ, Kothiyal P, Dean M, Bodelon C, Suman S, Wang M, Mirabello L, Nelson CW, Zhou W, Palmer C, Ballew B, Colli LM, Freedman ND, Dagnall C, Hutchinson A, Vij V, Maruvka Y, Hatch M, Illienko I, Belayev Y, Nakamura N, Chumak V, Bakhanova E, Belyi D, et al. Lack of transgenerational effects of ionizing radiation exposure from the Chernobyl accident. Science. 2021;372(6543):725-729. doi: 10.1126/science.abg2365.
  18. Stephens J, Moorhouse AJ, Craenen K, Schroeder E, Drenos F, Anderson R. A systematic review of human evidence for the intergenerational effects of exposure to ionizing radiation. Int. J. Radiat. Biol. 2024;100(9):1330-1363. doi: 10.1080/09553002.2024.2306328.
  19. Yamada M, Furukawa K, Tatsukawa Y, Marumo K, Funamoto S, Sakata R, Ozasa K, Cullings HM, Preston DL, Kurtio P. Congenital malformations and perinatal deaths among the children of atomic bomb survivors: A reappraisal. Am J Epidemiol. 2021;190(11):2323-2333. doi: 10.1093/aje/kwab099.
  20. Zlobina A, Farkhutdinov I, Carvalho FP, Wang N, Korotchenko T, Baranovskaya N, Farkhutdinov A. Impact of environmental radiation on the incidence of cancer and birth defects in regions with high natural radioactivity. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(14):8643. doi: 10.3390/ijerph19148643.
  21. Adewoye AB, Lindsay SJ, Dubrova YE, Hurles ME. The genome-wide effects of ionizing radiation on mutation induction in the mammalian germline. Nat Commun. 2015;6:6684. doi: 10.1038/ncomms7684.
  22. Matsuda Y, Uchimura A, Satoh Y, Kato N, Toshishige M, Kajimura J, Hamasaki K, Yoshida K, Hayashi T, Noda A, Tanabe O. Spectra and characteristics of somatic mutations induced by ionizing radiation in hematopoietic stem cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2023;120(15):e2216550120. doi: 10.1073/pnas.2216550120.
  23. Searle AG. Mutation induction in mice. Adv. Radiat. Biol. 1974;4:131-207.
  24. Satoh Y, Asakawa JI, Nishimura M, Kuo T, Shinkai N, Cullings HM, Minakuchi Y, Sese J, Toyoda A, Shimada Y, Nakamura N, Uchimura A. Characteristics of induced mutations in offspring derived from irradiated mouse sper-

- matogonia and mature oocytes. *Sci Rep.* 2020;10(1):37. doi: 10.1038/s41598-019-56881-2.
25. Neel JV, Schull WJ, Awa AA, Satoh C, Kato H, Otake M, Yoshimoto Y. The children of parents exposed to atomic bombs—estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. *Am J Hum Genet.* 1990;46(6):1053-72.
  26. UNSCEAR. Heredity Effects of Radiation: UNSCEAR 2001 Report to the General Assembly, with Scientific Annex. New York: UN; 2001. 160 p.
  27. Goldmann JM, Seplyarskiy VB, Wong WSW, Vilboux T, Neerinx PB, Bodian DL, Solomon BD, Veltman JA, Deeken JF, Gilissen C, Niederhuber JE. Germline de novo mutation clusters arise during oocyte aging in genomic regions with high double-strand-break incidence. *Nat Genet.* 2018;50(4):487-492. doi: 10.1038/s41588-018-0071-6.
  28. Goldmann JM, Veltman JA, Gilissen C. De novo mutations reflect development and aging of the human germline. *Trends Genet.* 2019;35(11):828-839. doi: 10.1016/j.tig.2019.08.005.
  29. Dubrova YE, Ploshchanskaya OG, Kozionova OS, Akleyev AV. Minisatellite germline mutation rate in the Techa River population. *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 2006;602(1-2):74-82. doi: 10.1016/j.mrfmm.2006.08.001.
  30. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of Case-control Study of Leukaemia and Lymphoma Among Young People Near Sellafield Nuclear Plant in West Cumbria. *BMJ.* 1990;300(6722):423-9. doi: 10.1136/bmj.300.6722.423.
  31. Boice JD. Space: The Final Frontier—Research Relevant to Mars. *Health Phys.* 2017;112(4):392-397. doi: 10.1097/HP.0000000000000656.
  32. National Council on Radiation Protection and Measurements. Preconception and prenatal radiation exposure: health effects and protective guidance. Recommendations of the National Council on radiation protection and measurements. Woodmont; 2013. p. 146-150.
  33. Leung CT, Yang Y, Yu KN, Tam N, Chan TF, Lin X, Kong RYC, Chiu JMY, Wong AST, Lui WY, Yuen KKY, Lai KP, Wu RSS. Low-Dose Radiation Can Cause Epigenetic Alterations Associated With Impairments in Both Male and Female Reproductive Cells. *Front. Genet.* 2021;12:710143. doi: 10.3389/fgene.2021.710143.
  34. Livshits LA, Malyarchuk SG, Kravchenko SA, Matsuka GH, Lukyanova EM, Antipkin YG, Arabskaya LP, Petit E, Giraudeau F, Gourmelon P, Vergnaud G, Le Guen B. Children of Chernobyl cleanup workers do not show elevated rates of mutations in minisatellite alleles. *Radiat Res.* 2001;155(1):74-80. doi: 10.1667/0033-7587(2001)155.
  35. Neel JV. Genetic studies at the Atomic Bomb Casualty Commission—Radiation Effects Research Foundation: 1946-1997. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(10):5432-6. doi: 10.1073/pnas.95.10.5432.
  36. Kodaira M, Ryo H, Kamada N, Furukawa K, Takahashi N, Nakajima H, Nomura T, Nakamura N. No Evidence of Increased Mutation Rates at Microsatellite Loci in Offspring of A-Bomb Survivors. *Radiat Res.* 2010;173(2):205-13. doi: 10.1667/RR1991.1.
  37. Tawn EJ, Rees GS, Leith C, Winther JF, Curwen GB, Stovall M, Olsen JH, Rechnitzer C, Schroeder H, Guldborg P, Boice JD. Germline minisatellite mutations in survivors of childhood and young adult cancer treated with radiation. *Int J Radiat Biol.* 2011;87(3):330-40. doi: 10.3109/09553002.2011.530338.
  38. Acuna-Hidalgo R, Veltman JA, Hoischen A. New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease. *Genome Biol.* 2016;17(1):241. doi: 10.1186/s13059-016-1110-1.
  39. Meistrich ML. Risks of genetic damage in offspring conceived using spermatozoa produced during chemotherapy or radiotherapy. *Andrology.* 2020;8(3):545-558. doi: 10.1111/andr.12740.
  40. Horai M, Mishima H, Hayashida C, Kinoshita A, Nakane Y, Matsuo T, Tsuruda K, Yanagihara K, Sato S, Imanishi D, Imaizumi Y, Hata T, Miyazaki Y, Yoshiura KI. Detection of de novo single nucleotide variants in offspring of atomic-bomb survivors close to the hypocenter by whole-genome sequencing. *J Hum Genet.* 2018;63(3):357-363. doi: 10.1038/s10038-017-0392-9.
  41. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, Mertens AC, Whitton JA, Robison LL, Boice JD Jr. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010;376(9741):624-630. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60752-0.
  42. Chen S, Yang Y, Qv Y, Zou Y, Zhu H, Gong F, Zou Y, Yang H, Wang L, Lian BQ, Liu C, Jiang Y, Yan C, Li J, Wang Q, Pan H. Paternal exposure to medical-related radiation associated with low birth weight infants: a large population based, retrospective cohort study in rural China. *Medicine.* 2018;97(2):e9565. doi: 10.1097/MD.00000000000009565.
  43. Adler ID. Comparison of the duration of spermatogenesis between male rodents and humans. *Mutat. Res.* 1996;352(1-2):169-172. doi: 10.1016/0027-5107(95)00223-5.
  44. Sankaranarayanan K, Nikjoo H. Genome-based, mechanism-driven computational modeling of risks of ionizing radiation: The next frontier in genetic risk estimation? *Mutat. Res. Rev. in Mutat. Res.* 2015;764:1-15. doi: 10.1016/j.mrrev.2014.12.003.
  45. Strzelczyk JJ, Damilakis J, Marx MV, Macura KJ. Facts and controversies about radiation exposure, part 2: low-level exposures and cancer risk. *J. Am. Coll. Radiol.* 2007;4:32-39.
  46. Nikjoo H, O'Neill P, Goodhead DT, Terrissol M. Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events. *Int. J. Rad. Biol.* 1997;71(5):467-483. doi: 10.1080/095530097143798.
  47. Hamada N, Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: History, current situation and future prospects. *J. Radiat. Res.* 2014;55(4):629-640. doi: 10.1093/jrr/rru019.
  48. Pernot E, Hall J, Baatout S, Benotmane MA, Blanchardon E, Bouffler S, El Saghire H, Gomolka M, Guertler A, Harms-Ringdahl M, Jeggo P, Kreuzer M, Laurier D, Lindholm C, Mkacher R, Quintens R, Rothkamm K, Sabatier L, Tapio S, de Vathaire F, Cardis E. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. *Mutat. Res.* 2012;751(2):258-286. doi: 10.1016/j.mrrev.2012.05.003.
  49. Brenner DJ, Sachs RK. Estimating radiation-induced cancer risks at very low doses: rationale for using a linear no-threshold approach. *Radiat. Environ. Biophys.* 2006;44(4):253-6. doi: 10.1007/s00411-006-0029-4.
  50. Zhang J, He Y, Shen X, Jiang D, Wang Q, Liu Q, Fang W.  $\gamma$ -H2AX responds to DNA damage induced by long-term exposure to combined low-dose-rate neutron and  $\gamma$ -ray radiation. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2016;795:36-40. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.11.004.

## LONG-TERM CONSEQUENCES OF LOW-DOSE RADIATION EXPOSURE

A. A. Cheshik<sup>1</sup>, A. V. Turlay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>University of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

---

*This review examines current evidence on the long-term consequences of low-dose ionizing radiation exposure, with particular emphasis on transgenerational effects and alterations in the germline. Key phenomena discussed include radiation-induced genomic instability, the bystander effect, and epigenetic mechanisms of transmitting damage across generations.*

*Although experimental studies in animals provide strong evidence of transgenerational effects, large-scale epidemiological investigations in humans generally do not demonstrate significant increases in de novo mutation rates or hereditary diseases in the offspring of exposed parents. Nevertheless, subtle molecular signatures and clustered mutations detected by whole-genome sequencing techniques do not allow complete exclusion of such effects under conditions of chronic low-dose exposure.*

*The review highlights a significant lack of data regarding female germline exposure and long-term effects in the 3rd–4th and subsequent generations, as well as the urgent need for further research using state-of-the-art genomic technologies.*

**Keywords:** low-dose ionizing radiation, transgenerational effects, genomic instability, de novo mutations, germline, epigenetics, whole-genome sequencing, radiation risk.

*Для цитирования:* Cheshik AA, Turlay AV. Long-term consequences of low-dose radiation exposure. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2026;24(1):13-23. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-1-13-23>

---

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

\*Чешик Андрей Анатольевич / Cheshik Andrei, e-mail: cheshik@tut.by

Турлай Андрей Васильевич / Turlay Andrey

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

---

Поступила / Received: 23.09.2025

Принята к публикации / Accepted for publication: 23.01.2026