

лечения эпилепсии, однако позднее было установлено, что методика также эффективна в лечении тяжёлых депрессий и мигрени.

При лечении пациентов с мигренью вопросы о методах профилактики приступов необходимо решать исходя из данных о частоте отдельных приступов, среднем количестве дней с мигренью и степени нетрудоспособности. При этом выбор метода профилактики должен подбираться с учётом каждого конкретного случая и возможных нежелательных побочных эффектов терапии.

Выводы

На современном этапе пока еще не найдено единого эффективного метода, подходящего для разного рода проявлений приступов мигрени, поэтому способ профилактики должен подбираться с учётом клинической эффективности и иметь хороший профиль безопасности для каждого конкретного случая.

Список литературы:

1. Марчук М. Мигрень: рекомендации по лечению и профилактике 2019 года [Электронный ресурс] // Украинский медицинский журнал. – 2019. – №1. URL: <https://www.umj.com.ua/article/135847/migren-rekomendatsii-po-lecheniyu-i-profilaktike-2019-goda> (дата обращения: 10.03.2021).
2. Мищенко Т.С. Современные подходы к фармакотерапии мигрени / Т.С. Мищенко, В.Н. Мищенко [Электронный ресурс] // Международный неврологический журнал; МНЖ. – 2016. – №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-farmakoterapii-migreni-1> (дата обращения: 07.03.2021).
3. Саноева М.Ж. Современный взгляд к проблеме мигрени (обзорная статья) / Ф.С. Саидвалиев, М.А. Гулова М.А. [Электронный ресурс] // Вестник СМУС74. – 2016. – №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-k-probleme-migreni-obzornaya-statya> (дата обращения: 07.03.2021).
4. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol.* 1993;33:48-56. doi: 10.1002/ana.410330109.
5. Misra U.K., Kalita J., Tripathi G.M., et al. Role of β endorphin in pain relief following high rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine // *Brain Stimul.* 2017. Vol. 10, №3. P. 618-623. doi: [10.1016/j.brs.2017.02.006](https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.02.006).

УДК 616-092.6

Тагоев Ю.Ш., Кондрашова Ю.К., Попугайло М.В.
РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГЕНОМНАЯ
НЕСТАБИЛЬНОСТЬ И ЭФФЕКТ ПОСТЛУЧЕВОЙ ПЕРЕДАЧИ
СИГНАЛА СОСЕДНИМ КЛЕТКАМ (ЭФФЕКТ СВИДЕТЕЛЯ) КАК
ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА МАЛЫМИ
ДОЗАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

Кафедра патологической физиологии

Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Tagoev Yu.Sh., Kondrashov aYu.K., Popugaylo M.V.
RADIATION-INDUCED GENOMIC INSTABILITY AND THE EFFECT
OF RADIATION TRANSMISSION SIGNAL TO NEIGHBORING CELLS
(WITNESS EFFECT) AS FACTORS OF PATHOGENESIS OF DAMAGE TO
THE BODY WITH LOW DOSES OF IONIZING RADIATION**

Department of Pathological Physiology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: yusuf_2013@mail.ru, julikondrashova@mail.ru

Аннотация. В статье представлен анализ информации из литературных источников, посвященной изучению роли радиационно-индуцированной геномной нестабильности и эффекта постлучевой передачи сигнала клеткам (эффект свидетеля) в патогенезе поражения организма малыми дозами ионизирующей радиации.

Annotation. The article presents an analysis of information from literature sources devoted to the study of the role of radiation-induced genomic instability and the effect of post-radiation signal transmission to cells (thewitness effect) in the pathogenesis of damage to the body by small doses of ionizing radiation.

Ключевые слова: геном, ионизирующее излучение, патология, радиационно-индуцированная геномная нестабильность, феномен, мутация, эффектсвидетеля.

Key words: genome, ionizing radiation, pathology, genomic instability, descendants, mutations, the witness effect.

Введение

В течение долгого времени считалось, что биологические эффекты ионизирующего излучения в клетках млекопитающих являются следствием повреждения ДНК облученных клеток. Классическая догма радиобиологии, вытекающая из теории мишени, утверждает, что генетические повреждения наблюдаются только в момент кратковременного поражения ядерной ДНК в результате прямого действия ионизирующей радиации, либо короткоживущих радикалов, а биологические последствия такого воздействия проявляются в 1 - 2 клеточных поколениях. При этом прослеживается линейная зависимость доза-эффект [7].

Накопленный материал последствий радиационных катастроф, экспериментальные исследования на клеточных культурах и лабораторных животных свидетельствуют о том, что от прямого облучения в момент аварии погибает многократно меньше клеток и живых организмов, чем от

последующего длительного радиоактивного воздействия малыми дозами. Причем негативные последствия распространяются на клетки, которые не были подвержены радиационному воздействию [10,11]. Механизмы патогенного действия малых доз ионизирующей радиации до сих пор в подробностях не изучены, что не позволяет приблизиться к единой общепризнанной концепции биологического действия малых доз ионизирующих излучений [5].

К эффектам малых доз радиации относят радиационно-индуцированную нестабильность генома (далее - РИНГ) и постлучевой эффект передачи сигнала соседним клеткам – эффект свидетеля (далее - ЭС). Они вносят определенный вклад в возникновение долговременных последствий у людей при их хроническом облучении невысокими дозами.

Всякое изменение в геноме клетки приводит к его дестабилизации и повышению риска малигнизации. Исходя из этого, можно предположить, что нарушения генома половых клеток родителей, вызванные радиационным излучением или химическими агентами, при образовании зиготы дестабилизируют её наследственный аппарат и приводят к увеличению вероятности разных реорганизаций ДНК в клетках потомства. Некоторые из них могут быть онкогенными [4].

Между вероятностью возникновения и повышенной нестабильностью генома имеется прямая связь. Это позволяет рассматривать последнюю как важный фактор для прогнозирования канцерогенного риска [8].

Цель исследования – провести анализ информации из литературных источников, посвященной изучению роли радиационно-индуцированной геномной нестабильности и эффекта постлучевой передачи сигнала клеткам (эффект свидетеля) в патогенезе поражения организма малыми дозами ионизирующей радиации.

Материалы и методы исследования

РИНГ – это феномен структурно-функционального непостоянства генетического материала, возникающего в потомстве, подвергшихся воздействию радиации и многократно поделившихся клеток. Он проявляется разрывами ДНК, абберациями хромосом, внеплановой экспрессией или супрессией генов, генными и хромосомными мутациями [3].

Спонтанная и радиационно-индуцированная геномная нестабильность клеток одного или же обоих облученных родителей может трансгенерационно проявляться в соматических клетках их потомков [6]. В основе возникновения РИНГ могут лежать первичные потенциальные повреждения ДНК, так как они способны реализовываться в дальнейших клеточных делениях. Передача поврежденной генетической информации потомкам происходит эпигенетическими способами [2].

Стабильность хромосомного аппарата – это полигенный признак, который контролируется большим количеством факторов и генов, а не только ферментами репарации ДНК. Таким образом, анеуплоидия значительно связана с мутациями генов, контролирующей синхронность деления центросом и стадий

митоза. Нарушение же этой синхронности ведет к многополюсным митозам с дальнейшим нарушением расхождения хромосом в дочерние клетки. Хроническое или преходящее расстройство функции теломер, мутации или дисфункции генов белков теломер приводят к их слиянию — это является причиной глубокой геномной нестабильности [6].

Мишенью радиационного воздействия служат биомембрана и ядерная ДНК, являющаяся носителем генетической информации. Большие многолокусные делеции генома составляют преобладающий класс радиационно-индуцированных мутаций. Основные неблагоприятные генетические последствия у человека принимают форму мульти системных (полигенных) аномалий развития [3].

Особенности РИНГ [3]:

- характерен ЭС;
- в первичной структуре ДНК могут отсутствовать стойкие нарушения;
- клетки, которые были подвержены облучению, дают функционально-измененное потомство. В потомстве наблюдается увеличение частоты *de novo* aberrаций хромосом и генетических мутаций, то есть нарушений, которые не требуют дополнительного воздействия радиационного облучения;
- проявление геномной нестабильности может иметь «дремлющий» характер, то есть появляться после определенного промежутка времени после облучения клетки.

Данные особенности отличаются радиационно-индуцированную нестабильность от «физиологической», которая не требует наличия эндо- или экзогенного воздействия.

ЭС — это феномен, который проявляется в возникновении значительного числа мутаций и гибели тех клеток, которые находились в непосредственном контакте с облученными клетками или их метаболитами, но сами не подвергались облучению [6]. Рассматриваются 2 возможных механизма его формирования: через межклеточные контакты (опосредуется действием белка p53 и индуцируемого им CDKN1A/p21 — белка, вовлеченного в контроль точек рестрикции клеточного цикла), а также через секрецию во внеклеточную среду специфических факторов [9].

Одно из главных биологических действий радиационного излучения заключается в усилении действия свободных радикалов. В результате этого происходит активация защитных и компенсаторно-репаративных процессов. Их выраженность зависит от индивидуальных генетических особенностей, а также интенсивности и глубины окислительного стресса. Изменения, вызванные радиационным излучением, имеют фазное течение, которое в зависимости от временного этапа заключается в активации или угнетении адаптационных и, что очень важно, восстановительных процессов [3].

Самым опасным радиационно-индуцированным последствием нарушения генома является двунитевая деструкция ДНК, так как она способна приводить к нерепарируемой утрате генетической информации [3].

Результаты исследования и их обсуждение

В иммунных клетках потомков (лимфоцитах), рождённых от родителей, где отец был подвержен воздействию радиационного облучения, а мать была необлученной, выявлялись те же цитогенетические отклонения, что и у детей, которые проживали в загрязнённых территориях. Данный факт указывает на радиационно-индуцированную трансгенерационную нестабильность генома.

С чем это может быть связано? Патогенез данного явления недостаточно изучен. Но, можно предположить, что в процессе созревания сперматозоидов стволовые сперматогонии с предполагаемыми радиационно-индуцированными мутациями ДНК либо с абберациями хромосом проходят стадии размножения, роста, созревания и формирования зрелых сперматозоидов и потом участвуют в оплодотворении яйцеклетки. Наряду с этим, нестабильный отцовский геном в зиготе, принимает участие в различных периодах эмбриогенеза: гистогенезе, органогенезе и системогенезе. По всей вероятности, это и приводит к разным проявлениям радиационно-индуцированной в малых дозах трансгенерационной (гаметической) геномной нестабильности в соматических клетках организма их детей. Данный феномен был выявлен в 144 часовых культурах клеток в лимфоцитах детей Украины, отцы которых были ликвидаторами аварии на Чернобыльской АЭС [1].

Выводы:

1. Клеточная мембрана и ядерная ДНК являются основными мишенями радиационного воздействия;
2. Эффект свидетеля является основной причиной возникновения геномной нестабильности в клетках, которые не были подвержены облучению;
3. Для радиационно-индуцированных нарушений характерно фазное течение, отражающее активацию либо подавление приспособительных и компенсаторных процессов;
4. Дети, родители которых были подвержены воздействию радиационного облучения до зачатия ребенка, характеризуются нестабильностью генома и могут быть отнесены к группе повышенного канцерогенного риска;
5. Возникновение РИНГ в клетках хотя бы одного из родителей трансгенерационно проявляется у их потомков;
6. Мутации генома половых клеток родителей при оплодотворении и образовании зиготы нарушают её наследственный аппарат и повышают частоту рекомбинаций ДНК у потомства.

Таким образом, можно утверждать, что радиационно-индуцированные нарушения генома и эффект свидетеля, лежащие в основе генетической нестабильности, в настоящее время активно изучаются. Они ответственны за такие важные явления, как мутагенез, канцерогенез и старение - главные отдалённые последствия действия ионизирующих излучений [1]. С одной стороны, остаются проблемы в понимании механизмов РИНГ и ЭС. При действии малых доз радиации реальный ответ при учете ЭС может быть значительно выше, чем эффект, рассчитанный только по величине дозы. С

другой стороны, клетка может и не продуцировать ЭС или не отвечать на него. По-видимому, это является одной из причин того, что сегодня практически невозможно предсказать биологический эффект малых доз ионизирующего излучения. Еще одна проблема заключается в том, что очень сложно (а часто и невозможно) различать эффекты прямого действия радиации и РИНГ с ЭС.

Список литературы:

1. Агаджанян А.В. Геномная нестабильность у детей, рожденных после аварии на ЧАЭС / А. В. Агаджанян, И.И. Сусков // Генетика человека. – 2010. - №6- С. 834-843.
2. Балева Л.С. Значение исследования частоты мутантных клеток по локусам Т-клеточного рецептора у детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС для формирования групп высокого канцерогенного риска / Балева Л.С., Сипягина А.Е. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. - №4. С. 102-109.
3. Балева Л.С. Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей / Л.С. Балева, А.Е. Сипягина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. - №64. С. 7-14.
4. Воробцова И.Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома. И предрасположенности к канцерогенезу / И.Е.Воробцова // Вопросы онкологии. – 2008. - №4 – с. 490-493.
5. Гераськин С.А. Критический анализ современных концепций и подходов к оценке биологического действия малых доз ионизирующего излучения / Гераськин С.А. // Радиационная биология. Радиоэкология. - 1995. - Т. 35, № 5. - С.563-570.
6. Глазко В.И. Источники противоречий в оценке популяционно-генетических последствий чернобыльской аварии / В.И. Глазко, Т.Т. Глазко // Acta Naturae. – 2013. - №3. – С. 48-64.
7. Карпин В.А. Биологические эффекты малых доз ионизирующего излучения / В.А.Карпин, Н.К.Кострюкова // Сибирский медицинский журнал. - 2005, - Т.50, - № 1, - С. 17-23.
8. Кузьмина Н.С. Индивидуальные особенности трансгенерационной геномной нестабильности у детей ликвидаторов аварии на ЧАЭС / Кузьмина Н.С., Сусков И.И. // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2008. Т. 48. С. 278–286.
9. Мельнов С.Б. Эффект свидетеля – его общебиологическое и прикладное значение / С.Б. Мельнов, П.М. Морозик, // Проблемы здоровья и экологии. – 2004. - С. 1-10.
10. Auerbeck D. Does scientific evidence support a change from the LNT model for low-dose radiation risk extrapolation? / D. Auerbeck // Health Phys. -2009. – V. 97. – P. 493– 504.
11. Hayes D.P. Problematic risk from low - dose radiation - in DNA damage clusters / D.P. Hayes // Dose Response. - 2008. – № 6. - P. 30-52.