

**Internationaler Kongreß
International Congress**

**25 Jahre Folgen der
Tschernobyl-Katastrophe:
Bilanz gesundheitlicher und
ökologischer Schäden**

**The Chernobyl
Catastrophe:
Taking Stock of 25 Years of
Ecological and Health
Damages**

Programm / Program

•
Abstracts

P. Genc'arovs

6. – 8. April 2011 – April 6 to 8, 2011

in der Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum,
Hörsaal Pathologie im Forschungshaus, Forum 4
at the Charité University Hospital Berlin, Campus
of Virchow Clinical Center, Lecture Theatre of
Pathology, Research House, Forum 4
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin,
Germany

ЧТО МЫ ЗНАЕМ О ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ НИЗКИХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ ПОСЛЕ 25 ЧЕРНОБЫЛЬСКИХ ЛЕТ?

Was wir über die genetischen Effekte niedriger Dosen ionisierender Strahlung nach 25 Tschernobyljahren wissen

What Do We Know about Genetic Effects of Low Doses Ionizing Radiation Following 25 Chernobyl Years?

Que Savons-nous des Effets Génétiques des Faibles Doses de Radiations Ionisantes après 25 Ans de Tchernobyl ?

Р.И. Гончарова / Rose I. Goncharova

Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск

Institut für Genetik und Zytologie, Nationale Akademie der Wissenschaften von Belarus, Minsk, Republik Belarus

Institute of Genetics and Cytology National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

Russian

За прошедшие годы для соматических и половых клеток млекопитающих, в том числе и человека, убедительно доказаны генетические эффекты низких доз ионизирующей радиации (ИР), полученные при низкой мощности дозы (100 мЗв и ниже), и открыты новые феномены, возникающие под воздействием ИР. Так, нами установлены генетические эффекты хронического воздействия очень малых доз ИР (в диапазоне от близких к фоновым и до 10 сГр), обусловленных воздействием Чернобыльских радионуклидов, для лабораторных мышей, европейской рыжей полевки, природные популяции которой населяли различные районы Беларуси (8 1526 кБк/м²), и прудового карпа (Ryabokon et al., 2005; Ryabokon, Goncharova, 2006, 2007). Генетическая радиочувствительность соматических клеток рыжей полевки и периферических лимфоцитов человека, а также половых клеток лабораторных мышей близки друг другу (Smolich, Goncharova, 2002), что позволяет использовать рыжую полевку в качестве модельного объекта для оценки радиационного риска у человека.

Хорошо известен феномен прямого эффекта мощности дозы, который означает, что радиационный риск уменьшается с уменьшением мощности дозы. Принципиально новым и важным феноменом является наличие обратной зависимости радиационного эффекта от мощности дозы, которая выявлена у млекопитающих и человека в низком диапазоне мощностей доз. Нами показано, что генетическая

эффективность хронического облучения рыжей полевки при очень низкой мощности дозы, рассчитанная на единицу дозы, гораздо выше по сравнению с генетической эффективностью острого облучения при высокой мощности дозы (Smolich, Goncharova, 2002; Goncharova et al., 2005). Канцерогенные риски хронического облучения с низкой мощностью дозы у объединенной когорты рабочих ядерной индустрии 15 стран (Cardis et al., 2007) и у когорты жителей реки Теча (Krestinina et al., 2005, 2007) оказались выше, чем канцерогенные риски для японской когорты, получившей острое облучение с высокой мощностью дозы.

Радиационно-индуцированная геномная нестабильность и эффект свидетеля являются новыми феноменами, вклад которых в возникновение долговременных последствий у людей при их хроническом облучении низкими дозами еще предстоит оценить. Нами впервые показано трансгенерационное накопление радиационных повреждений и наличие геномной нестабильности на протяжении многих поколений в природных популяциях рыжей полевки под воздействием хронического облучения с очень низкой мощностью дозы (Ryabokon, Goncharova, 2006, 2007). Такие кооперативные многоклеточные радиационные эффекты, как геномная нестабильность и эффект свидетеля, показывают насыщение при низких дозах. Целостность генома у населения, проживающего в радиационно-загрязненных районах, изучается нами с помощью новой ДНК-технологии и оригинального дизайна

определения геномной нестабильности (Smal et al., 2010).

Комплексный транскрипционный ответ является новым феноменом радиобиологии, который продемонстрирован как на клеточных культурах человека, так и в соматических клетках людей, подвергающихся хроническому воздействию ИР. Установлено, что он индуцируется под воздействием низких доз (100 мГр и ниже) и различается при облучении низкими и высокими дозами относительно числа и типа по-разному экспрессируемых генов (RISC-RAD project, 2008).

Показано, что ИР обуславливает кластерные повреждения ДНК, однако типы кластерных повреждений различаются при действии высоких и низких доз (RISC-RAD project, 2008).

Понимание последствий различных радиационных эффектов, обусловленных хроническим воздействием низких доз, для здоровья людей является приоритетной задачей будущих лет. Поскольку все население Европы подверглось воздействию Чернобыльской аварии, то оценка генетических последствий низких уровней радиации необходима для прогноза здоровья десятков и сотен миллионов людей и их потомков.

German

In den vergangenen Jahren sind für Spermazellen und Keimzellen von Säugetieren, darunter auch des Menschen, genetische Effekte niedriger Dosen ionisierender Strahlung, die bei niedriger Dosis (100 mSv und weniger) aufgenommen wurde, überzeugend nachgewiesen worden. Auch wurden neue Phänomene entdeckt, die unter der Wirkung ionisierender Strahlen entstanden. So konnten wir genetische Effekte der kontinuierlichen Wirkung sehr kleiner, durch Aktivität von Tschernobylradionukliden bedingter Strahlendosen (im Bereich zwischen der Hintergrundstrahlung bis 10 cGray), nachweisen, und zwar an Labormäusen, an Rottmäusen, deren Populationen in verschiedenen Gebieten von Belarus (mit Bodenbelastungen von 8 – 1526 kBq/m²) und Teichkarpfen (Ryabokon et al. 2005, Ryabokon, Goncharova 2006, 2007). Die genetische Strahlenempfindlichkeit der Spermazellen von Rottmäusen und der peripheren

Lymphozyten des Menschen, aber auch der Keimzellen von Labormäusen, ist ähnlich (Smolich, Goncharova 2002), was erlaubt, die Rottmaus als Modellobjekt für die Bewertung des Strahlenrisikos beim Menschen einzusetzen.

Das Phänomen eines direkten Effekts der Dosishöhe ist gut bekannt; es bedeutet, daß das Strahlenrisiko mit abnehmender Dosis sinkt. Ein grundsätzlich neues und wichtiges Phänomen ist das Auftreten einer inversen Abhängigkeit der Strahlenwirkung von der Höhe der Dosis bei Säugetieren und beim Menschen im Niederdosisbereich. Wir konnten zeigen, daß die genetische Wirksamkeit einer kontinuierlichen Bestrahlung von Rottmäusen bei sehr niedrigen Dosen, bezogen auf die Dosisseinheit, um vieles höher ist als die genetische Wirksamkeit einer akuten Bestrahlung mit hoher Dosis (Smolich, Goncharova 2002, Goncharova et al. 2005). Die Krebsrisiken einer chronischen Niederdosisbestrahlung bei einer zusammengefaßten Kohorte von Arbeitern in der Atomindustrie aus 15 Ländern und bei einer Kohorte der Anwohner des Flusses Tetscha (Krestinina et al. 2005, 2007) erwiesen sich als höher als die Krebsrisiken für die japanischen Kohorte, die eine akute Bestrahlung mit hoher Dosis erhalten hatte.

Die strahleninduzierte genomische Instabilität und der Bystander-Effekt sind neue Phänomene, deren Beitrag zur Entstehung langfristiger Folgen bei Menschen unter chronischer Niederdosisbestrahlung noch nicht bewertet ist. Wir konnten zum ersten Mal bei Populationen von wild lebenden Rottmäusen unter chronischer Niederdosisbestrahlung zeigen, daß sich Strahlenschäden über die Generationen akkumulieren und über viele Generationen genomische Instabilität auftritt (Ryabokon, Goncharova 2006, 2007). Zusammenwirkende und multizelluläre Strahleneffekte wie genomische Instabilität und Bystander-Effekt erhöhen sich bei niedrigen Dosen überproportional. Die Unversehrtheit des Genoms bei der Wohnbevölkerung in radioaktiv verschmutzten Gebieten untersuchen wir mit Hilfe einer neuen DNA-Technologie und mit einem von uns entwickelten Design zur Bestimmung genomischer Instabilität (Smal et al. 2010).

Die komplexe Transkriptionsreaktion ist ein neues Phänomen, das sich sowohl an Kulturen von Humanzellen als auch an Spermazellen der Menschen zeigen läßt, einer chronischen radioaktiven Be-

strahlung ausgesetzt sind. Es steht fest, daß sie unter der Wirkung niedriger Dosen (100 mGray und niedriger) induziert wird und sich bei Bestrahlung mit niedrigen und hohen Dosen hinsichtlich der Anzahl und des Typs vielfältiger Genexpressionen unterscheidet (RISC-RAD Project 2008).

Es ist erwiesen, daß ionisierende Strahlung Verletzungscluster der DNA verursacht, jedoch unterscheiden sich die Typen der Verletzungscluster je nach der Einwirkung hoher oder niedriger Dosen (RISC-RAD project, 2008).

Die durch chronische Niederdosisstrahlung hervorgerufenen Folgen der verschiedenen Strahleneffekte für die menschliche Gesundheit zu verstehen, ist für die nächsten Jahre eine Aufgabe, die Priorität hat. Da ja die gesamte Bevölkerung Europas den Auswirkungen des Unfalls von Tschernobyl unterworfen war, ist eine Bewertung der genetischen Folgen niedriger Dauerstrahlung unverzichtbar für eine Prognose von hunderten Millionen Menschen und ihrer Nachkommen.

English

Genetic effects of low doses of ionizing radiation (IR) obtained under low dose rate were convincingly proved over the past years for somatic and germ cells of mammals including human. New phenomena induced by IR were discovered. Thus, we have revealed genetic effects of low doses (ranging from close to background to 10 cGy) caused by fallout radionuclides on laboratory mice, bank vole, whose natural populations inhabited various regions of Belarus (8 – 1526 kBq/m²), and pond carp (Goncharova, 2000; Ryabokon et al., 2005; Ryabokon, Goncharova, 2006, 2007). Genetic radiosensitivity of bank vole somatic cells and human peripheral lymphocytes, as well as of laboratory mice germ cells is close to each other (Smolich, Goncharova, 2002), that makes it possible to use bank vole as model object for assessment of the radiation risk in human.

The phenomenon of a direct dose-rate effect is well known. It means that radiation risk decreases with reduction of dose rate. Inverse radiation dose-rate effects which was revealed in mammals and human in a very low range of dose-rate, is a new and important phenomenon in essence. We have shown that the genetic efficiency of the chronic low-dose rate exposure calculated per unit of dose is much higher as against that of acute ir-

radiation with high dose rate (Smolich, Goncharova, 2002; Goncharova et al., 2005). Carcinogenic risks of chronic irradiation in a combined cohort of nuclear workers from 15 countries (Cardis et al., 2007) and in the cohort of the river Techa's inhabitants (Krestinina et al., 2005, 2007) were proved to be higher than those for the Japanese cohort exposed to acute irradiation with high dose rate.

Radiation-induced genomic instability and bystander effect are novel phenomena, contribution of which to long-term consequences in people exposed to low level chronic radiation has still to be assessed. We have shown for the first time transgenerational transmission and accumulation of radiation damage attributable to the chronic low-dose rate exposure of the proceeding generations of bank vole (Ryabokon, Goncharova, 2006, 2007). Such cooperative multicellular radiation effects as genomic instability and bystander effects show saturation at very low doses. The genomic integrity in people permanently living in radioactively contaminated regions in the Republic of Belarus is being studied by us by means of a new DNA-technology and original experimental design for determining genomic instability (Smal et al., 2010).

A complex transcriptional response is a new radiobiology phenomenon which was demonstrated in both human cultivated cells and somatic cells of people exposed to chronic low level radiation. This transcriptional response was revealed to be induced by low levels of exposure (100 mGy and below) and to differ under exposure to low and high doses with respect to the number and type of differently expressed genes (Amundson et al., 2001; RISC-RAD project, 2008).

IR was shown to induce clustered DNA damage however types of clustered DNA damage differ at high and low doses (RISC-RAD project, 2008).

Understanding of consequences of different radiation effects induced by low level chronic radiation exposure is the task of high priority for evaluation of public health risk in future. Since the whole population of Europe was exposed to the Chernobyl fallout, assessment of genetic consequences of low-dose radiation is necessary for predicting the health state of dozen and hundreds of millions of people and their progeny.

Français

Au cours des dernières années, les effets génétiques des faibles doses de rayonnement ionisant (RI) reçues à faible puissance (100 mSv et moins) ont été démontrés de manière convaincante pour les cellules somatiques et sexuelles des mammifères, y compris l'homme, et de nouveaux phénomènes induits par le RI ont été découverts. Ainsi, nous avons établi les effets génétiques d'une exposition chronique à de très faibles doses de RI (dans une fourchette allant de doses proches du fond naturel à 10 cGy), causés par l'exposition aux radionucléides de Tchernobyl, chez des souris de laboratoire, des campagnols roux européens, dont les populations naturelles peuplaient différentes régions de Biélorussie (81526 kBq/m²), et la carpe de bassin (Ryabokon et al., 2005 ; Ryabokon, Goncharova, 2006, 2007).

La radiosensibilité génétique des cellules somatiques de la campagnol roux et des lymphocytes périphériques humains, ainsi que des cellules germinales des souris de laboratoire, est similaire (Smolich, Goncharova, 2002), ce qui permet d'utiliser le campagnol roux comme modèle pour évaluer le risque radiologique chez l'homme.

Le phénomène bien connu de l'effet direct de la puissance de la dose signifie que le risque radiologique diminue avec la diminution de la puissance de la dose. Un phénomène fondamentalement nouveau et important est l'existence d'une relation inverse entre l'effet radiologique et la puissance de la dose, qui a été mise en évidence chez les mammifères et l'homme dans la gamme des faibles puissances de dose. Nous avons montré que l'efficacité génétique de l'irradiation chronique chez le campagnol roux à très faible dose, calculée par unité de dose, est beaucoup plus élevée que l'efficacité génétique de l'irradiation aiguë à forte dose (Smolich, Goncharova, 2002 ; Goncharova et al., 2005). Les risques cancérogènes d'une exposition chronique à de faibles doses chez une cohorte combinée de travailleurs de l'industrie nucléaire de 15 pays (Cardis et al., 2007) et chez une cohorte d'habitants de la rivière Tetcha (Krestinina et al., 2005, 2007) se sont avérés supérieurs aux risques cancérogènes pour la cohorte japonaise ayant subi une irradiation aiguë à forte dose.

L'instabilité génomique induite par les rayonnements et l'effet témoin sont des phénomènes nouveaux dont la contribution aux conséquences à long terme chez les personnes exposées à des doses faibles de rayonnements de manière chronique reste à évaluer. Nous avons démontré pour la première fois l'accumulation transgénérationnelle des dommages causés par les rayonnements et la présence d'une instabilité génomique sur plusieurs générations dans des populations naturelles de campagnols roux exposés à une irradiation chronique à très faible dose (Ryabokon, Goncharova, 2006, 2007). Ces effets coopératifs multicellulaires des rayonnements, tels que l'instabilité génomique et l'effet témoin, montrent une saturation à faibles doses. Nous étudions l'intégrité du génome chez les populations vivant dans des zones contaminées par les rayonnements à l'aide d'une nouvelle technologie ADN et d'une méthode originale de détermination de l'instabilité génomique (Smal et al., 2010).

La réponse transcriptionnelle complexe est un nouveau phénomène de radiobiologie qui a été démontré à la fois sur des cultures cellulaires humaines et dans les cellules somatiques de personnes exposées de manière chronique aux rayonnements ionisants. Il a été établi qu'elle est induite par l'exposition à de faibles doses (100 mGy et moins) et qu'elle diffère entre les faibles et les fortes doses en termes de nombre et de type de gènes exprimés de manière différente (projet RISC-RAD, 2008).

Il a été démontré que l'IR provoque des dommages groupés à l'ADN, mais les types de dommages groupés diffèrent selon qu'ils sont causés par des doses élevées ou faibles (projet RISC-RAD, 2008). Comprendre les conséquences des différents effets des rayonnements causés par une exposition chronique à de faibles doses sur la santé humaine est une priorité pour les années à venir. Étant donné que toute la population européenne a été exposée à l'accident de Tchernobyl, il est nécessaire d'évaluer les conséquences génétiques des faibles niveaux de rayonnement afin de prévoir l'état de santé de dizaines et de centaines de millions de personnes et de leurs descendants.