

PECULIAR FORM MANIFESTATION OF RADIATION-INDUCED GENOME INSTABILITY. A DECREASE OF CELL VIABILITY IN CAPILLARY ENDOTHELIUM IN OFFSPRING OF RATS AFTER A LOW-DOSE IRRADIATION OF ONE OF THE PARENTS

ОСОБОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА. СНИЖЕНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОК В ЭНДОТЕЛИИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ У ПОТОМКОВ КРЫС ПОСЛЕ НИЗКОДОЗОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ОДНОГО ИЗ РОДИТЕЛЕЙ

I.B. Bychkovskaya¹, R.P. Stepanov², R.F. Fedortseva¹, G.F. Palyga³

¹All-Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine Emercom of Russia, WHO Collaborating Centre, 4/2 Lebedeva Street, St-Petersburg, 194044, Russia; tel.: 7-812-2488726f fax: 7-812-5418805; e-mail: fedorts@arcerm.spb.ru

²Institute of Experimental Medicine RAMS, St-Petersburg, Russian Federation

³Medical Radiological Research Centre RAMS, Obninsk, Russian Federation

И.Б. Бычковская¹, Р.П. Степанов², Р.Ф. Федорцева¹, Г.Ф. Пальга³

¹Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России.

Сотрудничающий Центр ВОЗ. 194944, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 4/2

²Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Abstract

The total γ -irradiation of Wistar rats at a dose of 0.25 Gy, as well as at higher doses of 0.5, 2, and 4.5 Gy, produces a dose-independent increase of the yield of necrotic cells in capillary cells of myocardium and lung. Similar changes were revealed in animals one of whose parents (a male one day, a female 7 days prior to copulation) was irradiated at doses of 0.25 and 0.5 Gy. This effect was observed in all studied offspring. The massive induction of changes by mild radiation impact and their dose-independence allow considering the revealed effects as a manifestation of peculiar cell reactions of presumably epigenetic nature.

Key words: ionizing radiation, low radiation doses, vascular endothelium, irradiated rats and their offspring.

INTRODUCTION

Unusual effects consisting in saltational transition of cells of population in a new state have been revealed on various unicellular organisms (Bychkovskaya I.B., 1986; Bychkovskaya I.B. et al., 1980; Yudin A.L., 1979) and on cells of various mammalian tissues (Bychkovskaya I.B. et al., 1996, 2000, 2002). This state is characterized by an increase of probability of cell damage and death.

This reaction has the following features:

- 1) species-unspecificity,
- 2) efficiency of the action at low doses,
- 3) the absence of increment of the degree of the change with increase of dose,
- 4) massive cells involvement into the reaction,
- 5) the early appearance of the changes and their complete irreversibility,
- 6) inheritance at cell division,
- 7) effect has no connection to mitosis,
- 8) localization of destructive processes in cytoplasmic ultrastructures.

By the assembly of the traits (first of all, their massive character and dose-independence) these changes cannot be explained by mutations. We

ВВЕДЕНИЕ

На различных одноклеточных организмах (Бычковская И.Б., 1986; Bychkovskaya I.B. et al., 1980; Yudin A.L., 1979) и клетках разных тканей млекопитающих (Бычковская И.Б. и соавт., 1996; 2000, 2002) обнаружены необычные эффекты, состоящие в сальтационном переходе клеток популяции в новое состояние. Для этого состояния характерно повышение вероятности повреждения и гибели клеток.

Имеются следующие признаки данной реакции:

- 1) видонеспецифичность,
- 2) эффективность воздействия при низких дозах,
- 3) отсутствие возрастания степени изменения с увеличением дозы,
- 4) массовое вовлечение клеток в реакцию,
- 5) раннее возникновение изменений и их практическая необратимость,
- 6) наследование при клеточном делении,
- 7) проявление эффекта вне связи с митозом,
- 8) локализация деструктивных процессов в ультраструктурах цитоплазмы.

По совокупности признаков (прежде всего массовости и независимости от дозы) указанные изменения не могут быть объяснены мутациями. Нами

(Bychkovskaya I.B., 1986; Bychkovskaya I.B. et al., 1996, 2000, 2002) had ascribed them to the epigenetic category. In experiments on mammals such effects have been revealed in tissues with different morphological structures and different functions performed, such as vascular endothelium (Bychkovskaya I.B. et al., 1996, 2000, 2002), smooth muscle of the vascular wall (Stepanov R.P., Shishko T.T., 1991; Stepanov R.P. et al., 1997), renal tissues (Stepanov R.P. et al., 2002). The universal character of the studied changes allows believing that they also occur in reproductive organs. In this connection, it seemed interesting to find out whether such changes occur in ontogenesis of the animals that developed from the parents' irradiated germinative cells. To answer this question, the vascular capillary endothelium as a test object was used, which has been the best studied with respect of the phenotype of this phenomenon (Bychkovskaya I.B. et al., 1996, 2000, 2002).

MATERIALS AND METHODS

Electron microscopic study of vascular endothelium of myocardium and lung alveolar part was carried out in 7-month old male and female Wistar rats. The animals were submitted to total irradiation with γ -quanta of ^{60}Co at the dose rate of 0.003 Gy/s. The study was performed: 1) on rats irradiated at doses of 0.25, 0.5, 2, and 4.5 Gy with fixation of the material in 24 hr after irradiation; 2) on rats, whose one of parents (males one day, females 7 days before copulation) was irradiated at doses of 0.25 and 0.5 Gy. The germinative cells participating in conception in males were irradiated at the stage of spermatozoa, while in females, at the stage of maturing oocytes. As control, non-irradiated rats of the same age, born by non-irradiated parents, were used. For electron microscopy, the standard method of preparation of material was used (Vorobjev E.I., Stepanov R.P., 1985). The material consisted of 2-3 portions from various parts of the myocardium and lung. From each portion, sections were prepared, in which all capillary sections were analyzed and ultrastructure of all lining capillary endotheliocytes (their number most often was more than 100) was studied. In each animal, the percentage was determined of the endotheliocytes that, based on electron microscopy data, could be considered as non-viable: with signs of generalized organoid destruction, damage of plasmalemma and nuclear structures. These alterations are recognized as necrotic ones. They are not revealed at light microscopic observations.

Endothelium of blood vessels is known to belong to the category of tissues with low turnover. Therefore, no chromosomal aberrations were observed there even at the highest of the used doses, 4.5 Gy.

(Бычковская И.Б., 1986; Бычковская И.Б. и соавт., 1996, 2000, 2002) они отнесены к категории эпигенетических. В опытах с млекопитающими эффекты такого рода выявлены в тканях, имеющих разное морфологическое строение и выполняющих разные функции - в эндотелии кровеносных сосудов (Бычковская И.Б. и соавт., 1996, 2000, 2002), в гладкой мускулатуре сосудистой стенки (Степанов Р.П., Шишко Т.Т., 1991; Степанов Р.П. и соавт., 1997), в тканях почки (Степанов Р.П. и соавт., 2002). Универсальный характер изучаемых клеточных изменений позволяет полагать, что они происходят и в репродуктивных органах. В связи с этим представилось важным выяснить, проявляются ли такие изменения в онтогенезе животных, развившихся из облученных половых клеток родителей. Для выяснения этого вопроса в качестве тест-объекта был использован эндотелий кровеносных капилляров, наиболее хорошо исследованный в отношении фенотипа интересующего нас явления (Бычковская И.Б. и соавт., 1996, 2000, 2002).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено электронно-микроскопическое исследование эндотелия капилляров миокарда и альвеолярного отдела легкого у крыс линии Вистар обоего пола в возрасте 7 мес. Животных подвергали общему облучению γ -квантами ^{60}Co при мощности дозы 0,003 Гр/с. Исследования проводили: 1) у крыс, облученных в дозах 0,25, 0,5, 2 и 4,5 Гр при фиксации материала через 24 часа после облучения, 2) у крыс, один из родителей которых (самцы за 1 сутки, самки за 7 суток до спаривания), был облучен в дозах 0,25 и 0,5 Гр. При этом участвующие в оплодотворении половые клетки у самцов облучались на стадии сперматозоидов, у самок - на стадии созревающих ооцитов. Контролем служили необлученные крысы того же возраста, родившиеся от необлученных родителей. Для электронной микроскопии использовали стандартный метод подготовки материала (Воробьев Е.И., Степанов Р.П., 1985). Последний брали по 2-3 порции из разных участков миокарда и легкого. Из каждой порции приготавливали срезы, на которых анализировали все сечения капилляров и исследовали ультраструктуру всех выстилающих их эндотелиоцитов (чаще всего их количество было более 100). Для каждого животного определяли процентное содержание эндотелиоцитов, которые, судя по данным электронной микроскопии, можно оценить как нежизнеспособные: с признаками генерализованной деструкции органоидов, повреждением плазмолеммы и ядерных структур. Эти изменения относят к категории некротических. При светооптических наблюдениях они не выявляются.

Как известно, эндотелий кровеносных сосудов принадлежит к категории малообновляющихся тканей. Поэтому хромосомных aberrаций в нем не наблюдалось даже при наиболее высокой из использованных доз 4,5 Гр.

RESULTS AND DISCUSSION

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

I. Data on cell death in the capillary endothelium in control rats As seen in figure 1, in intact male and female

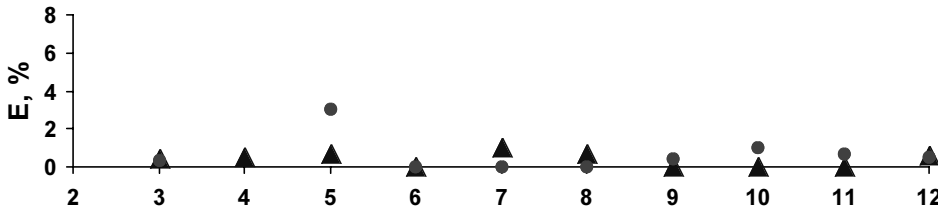
I. Данные о гибели клеток в эндотелии кровеносных капилляров у контрольных крыс

Wistar rats the dying cells are revealed in a negligible amount. According to the data presented, neither sex of the animals nor localization of blood capillaries affects the received results.

На рисунке 1 видно, что у интактных крыс линии Вистар обоого пола погибающие клетки встречаются в незначительном количестве. Судя по представленным данным, ни пол животных, ни локализация кровеносных капилляров на результатах не сказываются.

FIGURE 1. INCIDENCE OF NON-VIABLE ENDOTHELIOCYTES (E) IN CAPILLARIES OF THE MYOCARDIUM (●) AND LUNG (Δ) IN INTACT RATS. 3-6 - MALES; 7-12 - FEMALES.

РИСУНОК 1. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НЕЖИЗНЕСПОСОБНЫХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ (Э) В КАПИЛЛЯРАХ МИОКАРДА (●) И ЛЕГКОГО (Δ) У ИНТАКТНЫХ КРЫС. 3-6 - САМЦЫ; 7-12 - САМКИ



II. Yield of non-viable endothelial cells after irradiation of rats at different doses (0.25-4.5 Gy)

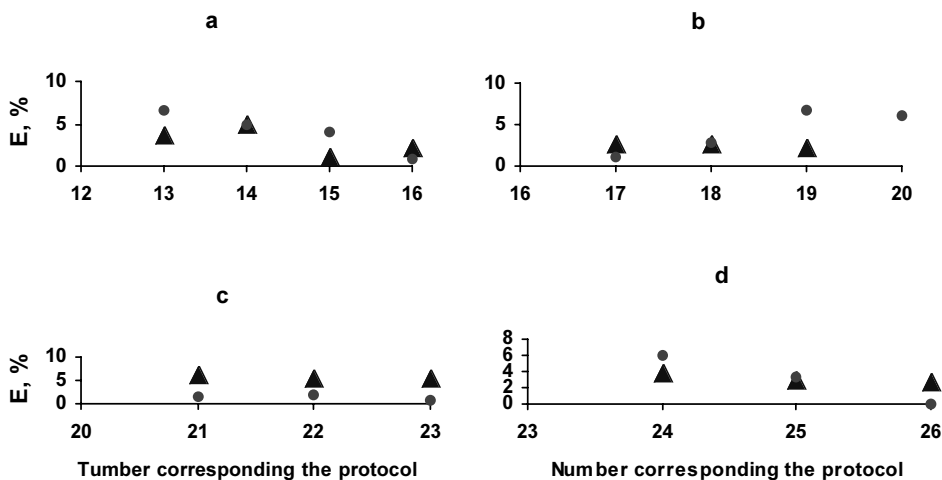
II. Выход нежизнеспособных эндотелиоцитов после облучения крыс в разных дозах (в диапазоне 0,25-4,5 Гр)

Figure 2 presents the received results for doses of 0.25, 0.5, 2, and 4.5 Gy (fixation in 24 hr after irradiation) A pronounced elevation of the non-viable cell amount is observed vs. control. In this case, the effect also had no dependence on sex of the animals and localization of blood capillaries. Effect is recorded at as low radiation dose as 0.25 Gy. No enhancement of the effect with increase of dose was observed even at its 18-fold elevation. In this and in subsequent observations, cell death occurred without association with cell division. Destruction was primarily localized in cytoplasmic cellular structures.

На рисунке 2 представлены данные для доз 0,25, 0,5, 2 и 4,5 Гр (фиксация через 24 часа после облучения). Видно резкое повышение содержания нежизнеспособных эндотелиоцитов по сравнению с контролем. И в этом случае от пола животных и от локализации кровеносных капилляров эффект не зависит. Эффект регистрируется уже при низкой дозе радиации 0,25 Гр. Возрастание его с увеличением дозы не наблюдается даже при увеличении ее в 18 раз. В этих и последующих наблюдениях гибель клеток происходила вне связи с клеточным делением. Деструкция первично локализовалась в цитоплазматических структурах.

FIGURE 2. INCIDENCE OF NON-VIABLE ENDOTHELIOCYTES (E) IN CAPILLARIES OF THE MYOCARDIUM (●) AND LUNG (Δ) IN RATS IN 24 Hr AFTER IRRADIATION AT DOSES OF 0.25 Gy (a), 0.5 Gy (b), 2 Gy (c), AND 4.5 Gy (d). 13, 14, 17, 18, 21, 24, AND 25 - MALES; 15, 16, 19, 20, 22, 23, AND 26 - FEMALES

РИСУНОК 2. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НЕЖИЗНЕСПОСОБНЫХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ (Э) В КАПИЛЛЯРАХ МИОКАРДА (●) И ЛЕГКОГО (Δ) У КРЫС ЧЕРЕЗ 24 ЧАСА ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ В ДОЗАХ 0.25 Гр (a), 0.5 Гр (b), 2 Гр (c) И 4.5(d) Гр. 13, 14, 17, 18, 21, 24, 25 - САМЦЫ; 15, 16, 19, 20, 22, 23, 26 - САМКИ



III. Yield of non-viable cells in blood capillary endothelium of the myocardium and lung in rats born after irradiation of one of the parents at doses of 0.25 and 0.5 Gy

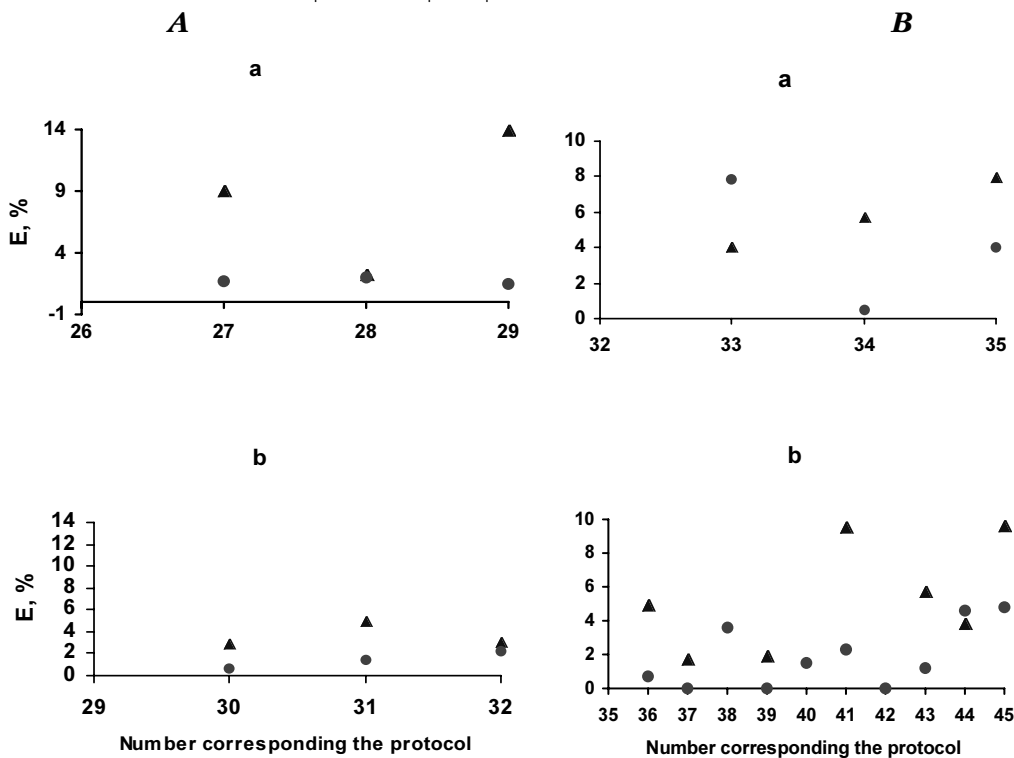
III. Выход нежизнеспособных клеток в эндотелии кровеносных капилляров миокарда и легкого у крыс, родившихся после облучения одного из родителей в дозах 0,25 и 0,5 Гр

Figure 3 shows that the elevated death of endotheliocytes is preserved in offspring of animals exposed to ionizing radiation, both of males and of females. As previously, the sex of the studied animals and localization of capillaries did not affect the results. According to these observations, a rather low dose, i.e. 0.25 Gy was also efficient. With its doubling, the effect did not increase.

На рисунке 3 видно, что повышенная гибель эндотелиоцитов сохраняется у потомков облученных животных, причем после облучения, как самца, так и самки. Как и ранее, пол исследованных животных и локализация капилляров на результатах не сказывались. И в этих наблюдениях эффективной оказалась уже весьма малая доза - 0,25 Гр. При двукратном ее возрастании эффект не увеличивался.

FIGURE 3. INCIDENCE OF NON-VIABLE ENDOTHELIOCYTES (E) IN CAPILLARIES OF THE MYOCARDIUM (●) AND LUNG (Δ) IN OFFSPRING OF RATS AFTER IRRADIATION OF ONE OF THE PARENTS (A - MALE, B - FEMALE) AT DOSES OF 0.25 Gy (a) AND 0.5 Gy (b). 36-40 - MALES; 27-35, 41-45 - FEMALES.

РИСУНОК 3. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НЕЖИЗНЕСПОСОБНЫХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ (Э) В КАПИЛЛЯРАХ МИОКАРДА (●) И ЛЕГКОГО (Δ) У ПОТОМКОВ КРЫС ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ ОДНОГО ИЗ РОДИТЕЛЕЙ (А - САМЦА, В - САМКИ) В ДОЗАХ 0.25 Гр (а) И 0.5 Гр (б) Гр. 36-40 - САМЦЫ; 27-35, 41-45 - САМКИ



IV. Analysis of results of statistical treatment of materials

IV. Анализ результатов статистической обработки материалов

Determination of the mean values of the amount of non-viable cells and their square-law errors was performed taking into account the following established peculiarities of dispersion of experimental data:

Определение средних значений содержания нежизнеспособных клеток и их квадратических ошибок проводилось с учетом следующих установленных особенностей разброса экспериментальных данных:

1) in the same animal (different portions and different sections) the dispersion is approximately the same as in different animals, which indicates a rather low significance of individual animal,

1) у одного животного (разные порции и разные срезы) разброс примерно тот же, что и у разных животных, что говорит об относительно малом значении индивидуального животного,

2) gender of animals and localization of blood capillaries (myocardium or lung) did not affect results.

2) пол животных и локализация кровеносных капилляров (миокард или легкое) на результатах не сказываются.

This allowed the variation rows in each of the samples to be composed of all obtained experimental points. Results of the calculations are presented in the table.

Это позволило вариационные ряды в каждой из выборок составлять из всех имеющихся экспериментальных точек. Результаты расчетов приведены в таблице.

TABLE

THE MEAN AMOUNT OF NON-VIABLE ENDOTHELIOCYTES (%) IN WALLS OF BLOOD CAPILLARIES IN IRRADIATED RATS AND IN OFFSPRING OF ONE OF IRRADIATED PARENTS

ТАБЛИЦА

СРЕДНЕЕ СОДЕРЖАНИЕ НЕЖИЗНЕСПОСОБНЫХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ (%) В СТЕНКАХ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ У ОБЛУЧЕННЫХ КРЫС И У ПОТОМКОВ ОДНОГО ИЗ ОБЛУЧЕННЫХ РОДИТЕЛЕЙ

Dose(Gy)	Control					
	n	M±m*				
0	19	0.5±0.18				
	Experiment					
	Irradiated rats			Offspring		
				From irradiated male		From irradiated female
	1			2		3
	n	M±m*	n	M±m*	N	M±m*
0.25	8	3.5±0.75	6	5±2.2	6	4.98±1.3
0.5	7	3.44±0.85	6	2.5±0.75	17	3.28±0.67
2	6	3.5±1				
4.5	6	3.38±1.08				

Note: n - the number of experimental points; * - the mean with the square error.

Comparison of the obtained data was performed:
 1) in experiments 1, 2, 3 - with control; the conclusion was made that the difference between experimental data and control was significant at a high level of confidence probability;
 2) between the experiments 2 and 3; it was evident that difference between the experimental data (also at a high probability) in this case was not statistically significant, i.e. it does not matter to the offspring as to which of the parents was irradiated;
 3) between the experiments 1 and 2 + 3 (combined); the comparison shows that difference of data is statistically non-significant;
 4) results of each of experiments - 1 (irradiated rats) and 2 and 3 (offspring) - at different dose values were compared consecutively.

Проводилось сопоставление полученных данных:
 1) по опытам 1, 2, 3 - с контролем; сделан вывод - различие между опытными данными и контролем достоверно при высоком уровне доверительной вероятности;
 2) между опытами 2 и 3; очевидно, что расхождение между опытными данными (также при высокой вероятности) в этом случае незначимо, то есть для потомков не имеет значения, кто из родителей был подвергнут облучению;
 3) между опытом 1 и 2 и 3 (объединенным); сравнение показывает, что расхождение данных незначимо;
 4) последовательно сопоставлялись результаты каждого из опытов - 1 (облученные крысы) и 2 и 3 (потомки) - при разных значениях величин доз.

This comparison allows concluding the absence of effect of the dose increase on the process, as in this case the difference between the data also is statistically non-significant.

Это сопоставление позволяет сделать вывод об отсутствии влияния возрастания дозы на процесс, так как и в этом случае, различие между данными статистически незначимо.

Thus, the studied effects provide an increase of the death level of endothelial cells both in the irradiated animals themselves and in their offspring born after the low-dose irradiation of one of the parents (both of male and of female).

Итак, изучаемые эффекты обеспечивают повышение уровня гибели эндотелиальных клеток, как у самих облученных животных, так и у потомков, родившихся после облучения одного из родителей в малых дозах (как самца, так и самки).

At present, the consequences of effect of irradiation are proved sufficiently strongly with respect to cancerogenic effects, disturbances of embryonal development, death of embryos, as well as some disturbances of postnatal ontogenesis (Vorobtsova I.E., 1991; Nefedov I.Yu., Palyga G.F., 1995; Palyga G.F. et al., 1999). All these changes depend on the value of dose. At low doses (of the order of fractions of Gy) the frequency of their appearance only slightly exceeds, or practically does not exceed at all, the spontaneous one.

В настоящее время последствия действия радиации достаточно строго доказаны в отношении канцерогенных эффектов, нарушений эмбрионального развития, гибели зародышей, а также некоторых нарушений постнатального онтогенеза (Воробцова И.Е., 1991; Неведов И.Ю., Палыга Г.Ф., 1995; Палыга Г.Ф. и соавт., 1999). Все эти изменения зависят от величины дозы. При малых дозах радиации (порядка долей Гр) частота их появления лишь не намного превышает спонтанную или вообще ее практически не превышает.

As to the inherited effects described in the present work, they cannot be related to mutations. This is confirmed by a massive induction of the changes by exposure to low radiation doses (it was observed in all studied offspring) and the lack of enhancement of the changes along with dose elevation.

We consider these effects as manifestation of a peculiar phenomenon that seems to be of the epigenetic nature (Nanney D.L., 1958; Riggs A.D., Porter T.N., 1996). The established effects can be considered as a peculiar form of manifestations of the radiation-induced genome instability. This conclusion can also be extended to the offspring of irradiated parents.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to F.S. Bedcher for performance of statistical calculations and assistance in editing the paper and to L.Z. Pevzner for translation of the manuscript into the English, P.V. Antonov, I.Yu. Nefedov, I.Yu. Nefedova and D.N. Chernjakova for carrying out some experiments.

REFERENCES

Бычковская И.Б. Проблемы отдаленной радиационной гибели клеток. Энергоатомиздат, Москва, 1986, 158 с.

[Bychkovskaya I.B. Problems of the remote radiation cell death. Energoatomizdat Publ., Moscow, 1986, 158 p.]

Бычковская И.Б., Степанов Р.П., Антонов П.В., Чернякова Д.Н. К проблеме псевдомутагенеза. Персистирующее повышение уровня изменчивости клеток, индуцируемое радиацией и некоторыми другими агентами. Радиационная биология. Радиоэкология, 1996; 36(6): 926-931.

[Bychkovskaya I.B., Stepanov R.P., Antonov P.V., Chernjakova D.N. To the problem of pseudomutagenesis. Persisting increase of the level of cell variability, induced by radiation and some other agents. Radiation Biology. Radioecology, 1996; 36(6): 926-931]

Бычковская И.Б., Степанов Р.П., Федорцева Р.Ф. Детерминированные последствия действия излучения в малых дозах. Особые долгоживущие клеточные эффекты в эндотелии кровеносных сосудов. Мед. радиология и радиационная безопасность, 2000; 45(1): 26-35.

[Bychkovskaya I.B., Stepanov R.P., Fedortseva R.F. Determined consequences of the effect of low-dose irradiation. Peculiar long-living cellular effects in the blood vessel endothelium. Med. Radiology and Radiat. Safety, 2000; 45(1): 26-35]

Бычковская И.Б., Степанов Р.П., Федорцева Р.Ф. Особые долговременные изменения клеток при воздействии радиации в малых дозах. Радиационная биология. Радиоэкология, 2002; 42(1): 20-35.

Что же касается унаследованных эффектов, описанных в данной работе, то они не могут быть связаны с мутациями. В пользу этого свидетельствует массовая индукция изменений при воздействии малых доз радиации (наблюдались у всех исследованных потомков) и отсутствие возрастания изменений с увеличением дозы.

Обнаруженные эффекты можно рассматривать как особую форму проявлений радиационно-индуцированной нестабильности генома, имеющую, по-видимому, эпигенетическую природу (Nanney D.L., 1958; Riggs A.D., Porter T.N., 1996). Данный вывод, очевидно, может быть распространен и на потомков подвергшихся воздействию ионизирующих излучений родителей.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность Ф.С. Бедчер за проведение статистических расчетов и помощь в редактировании статьи, Л.З. Певзнеру за перевод рукописи на английский язык, П.В. Антонову, И.Ю. Нефедову, И.Ю. Нефедовой и Д.Н. Черняковой за участие в проведении некоторых экспериментов.

[Bychkovskaya I.B., Stepanov R.P., Fedortseva R.F. The peculiar long-term cellular alterations under low doses of ionizing radiation. Radiat. Biology. Radioecology, 2002; 42(1): 20-35]

Воробцова И.Е. Соматические и генетические последствия действия радиации (сравнительный аспект). Радиобиология, 1991; 31(4): 568-577.

[Vorobtsova I.E. Somatic and genetic consequences of radiation action (comparative aspect). Radiobiology, 1991; 31(4): 568-577]

Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующая радиация и кровеносные сосуды. Энергоатомиздат, Москва, 1985, 124 с.

[Vorobjev E.I., Stepanov R.P. Ionizing radiation and blood vessels. Energoatomizdat, Moscow, 1985, 124 p]

Нефедов И.Ю., Палыга Г.Ф. Лучевые эффекты в онтогенезе потомства одного или обоих облученных родителей. Радиационная биология. Радиоэкология. 1995; 35(3): 370-374.

[Nefedov I.Yu, Palyga G.F. Radiation effects in ontogenesis of offspring of one or both irradiated parents. Radiat. Biology. Radioecology, 1995; 35(3): 370-374]

Палыга Г.Ф., Домбровский А.В., Лепехин И.П. Эмбриогенез и ранний постнатальный онтогенез потомства двух поколений самок крыс Вистар в зависимости от времени оплодотворения после облучения в малых дозах. Радиационная биология. Радиоэкология. 1999; 39(4): 384-388.

[Palyga G.F., Dombrovsky A.V., Lepchin I.P. Embryogenesis and early postnatal ontogenesis of offspring of two generations of female Wistar rats depending on time of fertilization after a low-dose irradiation. Radiat. Biology. Radioecology, 1999;

39(4): 384-388]

Степанов Р.П., Бычкова И.Б., Федорцева Р.Ф., Шишко Т.Т., Антонов П.В. Повышение уровня спонтанной изменчивости клеточных популяций в тканях разного типа, индуцированные внешними воздействиями. В кн.: Гистогенетический анализ изменчивости и регенерация тканей. ИЭМ, Санкт-Петербург, 1997, с.84.

[*Stepanov R.P., Bychkovskaya I.B., Fedortseva R.F., Shishko T.T., Antonov P.V.* An increase of the level of spontaneous variability of cell populations in tissues of different types, induced by external actions. In: Histogenetic analysis of variability and tissue regeneration. IEM, Saint-Petersburg, 1997, p. 84]

Степанов Р.П., Кирик О.В., Комаревцев В.Н. Структурная основа стойких изменений почечного эпителия, индуцированных радиационным воздействием. В сб.: "Актуальные вопросы военной полевой терапии". Вып. 3. Медицинские последствия экстремальных воздействий на организм. Санкт-Петербург, 2002, с. 295-297.

[*Stepanov R.P., Kirik O.V., Komarevcev V.N.* Structural basis of steady changes of renal epithelium, induced by radiational action. In: Actual problems of military field therapy. No. 3. Medical

consequences of extreme actions on the organism. Saint-Petersburg, 2002, p. 295-297]

Степанов Р.П., Шишко Т.Т. Радиоиндуцированные процессы в структурах стенки магистральных сосудов. В кн.: Вопросы экспериментальной и клинической рентгенорадиологии. Науч. тр. ЦНИРРИ, Ленинград, 1991, сс. 99-101.

[*Stepanov R.P., Shishko T.T.* Radioinduced processes in structures of the wall of large blood vessels. In: Problems of experimental and clinical roentgenoradiology. CRIRRI Sci. papers, Leningrad, 1991, pp. 99-101]

Бычkovskaya I.B., Ochinskaya G.K., Yudin A.L. An analysis of hereditary increase in frequency of cell mortality induced by external factors (experiments with nuclear transplantation in Amoeba). Arch. Protistenk., 1980, 123: 1-11.

Nanney D.L. Epigenetic control systems. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1958, 44: 712-717.

Riggs A.D., Porter T.N. Overview of epigenetic mechanisms. In.: V.E.A. Russo, R.A. Martien, A.D. Riggs (Eds.) Epigenetic mechanisms of gene regulation, Cold Spring Harbor Laboratory Press, USA, 1996, pp. 29-45.

Yudin A.L. Nuclear transplantation studies in Amoeba proteus. Int. Rev. Cytol. Supl., 1979; 9: 63-100.