



*А.В. Панченко, С.Е. Пигарев, Е.И. Федорос, И.С. Драчев,
 М.Н. Юрова, М.Л. Тындык, А.Л. Семенов, Ю.Д. Вон, И.А. Туманян,
 В.Н. Быков, В.Н. Анисимов*

Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уретаном, у потомков мышей-самцов BALB/C, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
 Санкт-Петербург

Введение. Геномная нестабильность, возникающая под влиянием ионизирующей радиации или химических канцерогенов противоопухолевой терапии представляет потенциальную угрозу не только для самих пациентов, но возможно и для их потомства.

Цель исследования. Изучение риска трансгенерационной передачи повышенной чувствительности к химическому канцерогенезу легкого у потомков облученных отцов на мышах BALB/c.

Материалы и методы. Самцов мышей подвергали общему гамма-облучению в дозе 0 или 1 Гр, спустя 30 сут после облучения спаривали с интактными самками этой же линии и получали потомство F1. В возрасте 3 мес. потомкам F1 обоего пола вводили уретан (600 мг/кг, четыре раза с интервалом 7 дней).

Результаты. Через 9 мес. от начала введения канцерогена среднее количество макроскопически выявленных опухолей легких у потомков облученных самцов было выше, чем у потомков необлученных самцов, у самок — на 49 % ($p < 0,05$), у самцов — на 43 % ($p < 0,01$). Большинство выявленных опухолей представляли аденокарциномы. Среднее число аденокарцином на мыш-опухоленосителя у потомства облученных отцов было больше, чем у потомства необлученных на 83 % ($p < 0,05$) и 53 % ($p < 0,05$) у самцов и самок, соответственно.

Заключение. Результаты исследования подтверждают риск трансгенерационной передачи повышенной чувствительности к канцерогенезу после равномерного общего гамма-облучения самцов мышей.

Ключевые слова: облучение; мыши; трансгенерационный канцерогенез; уретан; опухоль; аденокарцинома

Для цитирования: Панченко А.В., Пигарев С.Е., Федорос Е.И., Драчев И.С., Юрова М.Н., Тындык М.Л., Семенов А.Л., Вон Ю.Д., Туманян И.А., Быков В.Н.,

Анисимов В.Н. Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уретаном, у потомков мышей-самцов BALB/C, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению. *Вопросы онкологии. 2023;69(2):246–252. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252*

Введение

Среди поздних осложнений противоопухолевого лучевого или химиотерапевтического лечения у излечившихся онкологических пациентов описываются нарушения репродуктивной функции, нейроэндокринные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания и вторые (метахронные) опухоли. Длительные наблюдения за излечившимися в детстве или молодом возрасте онкологическими пациентами свидетельствуют о том, что частота развития второй и последующих неоплазий у них значительно превосходит популяционную (или семейную) и в ряде случаев связана с канцерогенностью предшествующей терапии [1–4]. По данным исследования Childhood Cancer Survival Study, 30-летняя кумулятивная заболеваемость вторыми злокачественными опухолями у пациентов, излечившихся от «детского или подросткового» рака, составляет до 20,5% [5, 6]. Было установлено канцерогенное влияние лучевого лечения и алкилирующих агентов, которые повышали риск развития вторичных неоплазий в 1,4–2,2 раза [5, 7].

Мутагенность противоопухолевой терапии представляет потенциальную угрозу не только для самих пациентов, но возможно, и для их потомства. В ряде работ показано, что в некоторых группах пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе растёт рождаемость. Так показатели рождаемости у женщин с вылеченной лимфомой Ходжкина увеличились с 40,2 на каждые 1000 человеко-лет (в период с 1992 до 1997) до 69,7 на каждые 1000 человеко-лет (период с 2004 по 2009) и приблизились к популяционным показателям [8]. В ряде эпидемио-

логических исследований не было обнаружено связи между облучением / химиотерапевтическим лечением родителей и нарушением эмбрионального развития, мертворождением или хромосомными аберрациями, а также ранней смертью новорожденных у потомков [9]. Однако исследование частоты госпитализации детей онкологических пациентов выявило значимо большую частоту развития у них злокачественных и доброкачественных новообразований [10, 11].

В экспериментальных исследованиях доказано, что геномная нестабильность, возникшая под влиянием ионизирующей радиации или химических канцерогенов, наследуется и приводит к повышенной чувствительности к канцерогенам у потомства животных [9, 12–14]. В отношении человеческой популяции также имеется ряд работ, подтверждающих большую частоту соматических мутаций у детей родителей, подвергавшихся действию канцерогенов. Однако относительно небольшие сроки наблюдения и невозможность четкого выделения только этого фактора в настоящее время не позволяют уверенно судить о ведущей роли трансгенерационного эффекта в описываемых случаях повышенной частоты злокачественных заболеваний у детей таких родителей [9, 12, 15].

Наряду с онкологическими пациентами, воздействию канцерогенных факторов могут подвергаться другие группы населения. Существуют опасения по поводу потенциально повышенного риска канцерогенеза у потомков этих людей, что свидетельствует об обоснованности разработки мер химио-профилактики развития опухолей, индуцированных облучением или химическими генотоксичными агентами, включая противоопухолевые препараты. С этой целью в настоящем исследовании изучен риск трансгенерационной передачи повышенной чувствительности к химическому канцерогенезу у потомков облученных родителей.

Материалы и методы

Опыты проведены согласно Европейской конвенции по защите животных, используемых в эксперименте, и были одобрены Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка №2/197 из протокола заседания № 15 от 21.11.2019).

В экспериментах использованы 100 мышей-самцов линии BALB/c возрастом 3 мес и 264 мыши-самки линии BALB/c того же возраста (ПЛЖ «Рапполово» - НИЦ «Курчатовский институт»). Животных содержали в условиях барьерного вивария на полнорационном комбикорме для лабораторных грызунов (ООО «Лабораторкорм») при свободном доступе к воде. До начала экспериментов животных помещали в карантин, в котором они находились не менее 14 сут.

На первом этапе опыта устанавливали максимальную дозу облучения, при которой на должном уровне сохраняется фертильность мышей-самцов. Животных подвергали общему равномерному гамма-облучению в дозах 0 (ложно

облученный контроль), 1, 2, 4 и 6 Гр (установка «ИГУР-1», мощность дозы 1,01 Гр/мин). Перед облучением животных не кормили, но не ограничивали доступ к воде. Во время облучения мышей помещали в пластиковый пенал. Контроль величины поглощенной дозы осуществляли дозиметрами ИД 11, размещенными в центральной ячейке пенала. Определение поглощенной дозы проводили на измерительном устройстве ГО-32-1.

На втором этапе опыта выжившие животные на 30-е сут после облучения были ссажены с интактными самками для получения потомства. Через 14 дней самцов отсадили от самок. За беременными самками вели ежедневное наблюдение с регистрацией даты родов и количества рожденных детенышей. Для дальнейшего опыта использовали потомков ложнооблученных мышей и мышей, облученных в дозе 1 Гр. В возрасте 1 мес. полученное потомство было разделено на группы обоего пола. В возрасте 3 мес. потомкам облученных и необлученных животных начато введение уретана (уретан внутривентриально в дозе 600 мг/кг, четырехкратно еженедельно). Доза уретана была выбрана как обеспечивающая частоту развития опухолей легкого у мышей линии BALB/c выше 20 % [16].

Через 9 мес. от начала введения канцерогена животные были подвергнуты эвтаназии и аутопсии. Легкие иссекали, фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине, после чего подсчитывали количество новообразований при макроскопическом осмотре. Затем легкие подвергали рутинной гистологической проводке и получали гистологический срез через середину органа, который окрашивали гематоксилином и эозином. При микропировании определяли количество аденом и аденокарцином в срезе. Рассчитывали частоту и множественность опухолей на основе макроскопического и микроскопического анализа.

Результаты и обсуждение

При общем гамма-облучении мышей-самцов линии BALB/c гибель была зафиксирована только при использовании дозы облучения 6 Гр. Облучение в меньших дозах не вызывало гибели экспериментальных животных. Как следует из представленных данных (табл. 1), жизнеспособное потомство удалось получить только от самцов, облученных в дозе 1 и 2 Гр. Однако потомство мышей, облученных в дозе 2 Гр, было весьма малочисленным, что не позволило сформировать группы для дальнейшей оценки риска трансгенерационной передачи чувствительности к канцерогенезу. В связи с этим был изучен канцерогенез легкого, индуцированный уретаном, только у потомков мышей-самцов, облученных в дозе 1 Гр. Следует отметить, что частота появления потомства как мужского, так и женского пола у облученных и не облученных родителей составляла около 50 %.

На ранних сроках после начала введения канцерогена масса тела мышей самцов и самок статистически значимо не различалась в пределах пола. Однако в последующем наблюдали замедление прибавки массы тела мышей-самцов – потомков родителей, облученных в дозе 1 Гр (рис. 1). Масса тела мышей самок – потомков как облученных, так и не облученных самцов, статистически не различалась.

Таблица 1. Фертильность самцов мышей линии BALB/с, подвергнутых общему гамма-облучению в дозах от 0 до 6 Гр

Доза облучения	Количество самцов, запущенных в спаривание	Потомство	
		самки	самцы
6 Гр	12	0	0
4 Гр	15	0	0
2 Гр	22	3	3
1 Гр	24	65	62
0 Гр	15	46	43

Таблица 2. Показатели канцерогенеза легких у мышей

Группа	Число животных в группе F1 (% с гистологически верифицированными опухолями)	Среднее количество опухолей легких при макроскопической оценке	Среднее количество аденом	Среднее количество аденокарцином
Самцы				
Контроль, F0 – без воздействий, F1 – уретан	22 (91 %)	6,1±0,5	1,0±0,3	2,3±3,3 #
Облучение, F0 – гамма-облучение 1 Гр, F1 – уретан	30 (100 %)	8,7±0,7 **	0,6±0,3	4,2±0,5 *, ###
Самки				
Контроль, F0 – без воздействий, F1 – уретан	21 (95 %)	5,1±0,7	0,05±0,05	3,6±0,5 ###
Облучение, F0 – гамма-облучение 1 Гр, F1 – уретан	31 (97 %)	7,6±0,8 *	0,1±0,1	5,5±0,7 *, ###

Примечание: *, ** – $p < 0,05$, $p < 0,01$ при сравнении с группой контроль. #, ### – $p < 0,05$, $p < 0,001$ при сравнении количества аденом и аденокарцином внутри группы

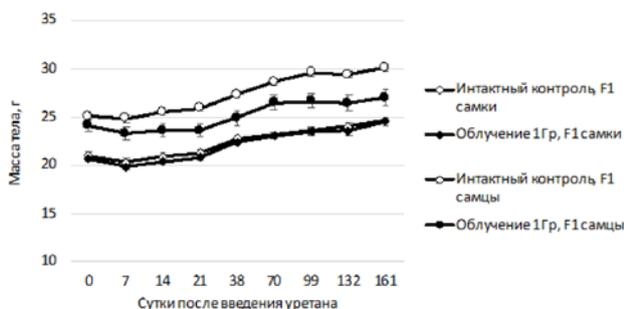


Рис. 1. Динамика массы тела потомков F1 облученных в дозе 0 или 1 Гр самцов мышей BALB/с от начала введения уретана до завершения эксперимента
Ось X: сутки после введения уретана
Ось Y: масса тела, г

При оценке параметров канцерогенеза легкого установлены выраженные различия в частоте развития опухолей легкого, но не частоте животных-опухоленосителей. Последняя была близка к 100 % во всех группах потомков (табл. 2).

Среднее количество опухолей легких, выявленных при макроскопическом исследовании, было на 43 % больше у самцов ($p < 0,01$) и на 49 % больше у самок ($p < 0,05$) потомков облученных самцов, по сравнению с потомками необлученных самцов.

При гистологической оценке во всех группах подавляющее большинство опухолей легкого было классифицировано как аденокарциномы. Доброкачественные аденомы легких встречались значительно реже. При сравнении потомства необлученных и облученных самцов

статистически значимо чаще ($p < 0,05$) выявляли аденокарциномы у потомков облученных самцов. Так среднее число аденокарцином на мышью-опухоленосителя было больше на 83 % у самцов и на 53 % у самок.

Результаты нашего исследования согласуются с ранее полученными в экспериментах на мышях линии ICR, подвергнутых рентгеновскому облучению в дозе 250 рад (20 мА, 180 кВ), F1, в потомстве которых при воздействии уретаном в дозе 5 мкмоль/г массы тела в возрасте 21 сут, было отмечено значительное усиление канцерогенеза легких. При этом только радиационное воздействие на родителей также приводило к статистически значимому увеличению частоты спонтанных опухолей легкого у потомства без введения уретана [17].

Представляется важным наблюдением появление половых различий в наборе массы тела потомков F1 после начала воздействия уретана, что свидетельствует о риске трансгенерационной передачи самцам сниженной резистентности к неканцерогенному (токсическому) действию уретана. Токсические эффекты уретана при длительной экспозиции мышей проявлялись в развитии нефропатии, дистрофии гепатоцитов и снижении массы тела в зависимости от дозы [18]. Возможно, такой эффект связан со снижением детоксицирующей способности в отношении любых ксенобиотиков, однако данный вопрос требует дополнительного изучения.

Канцерогенный эффект радиации реализуется через ДНК-повреждающее действие, прямое или опосредованное генерацией свободных радикалов. На мышах-самцах линий BALB/c и CBA/Ca, подвергнутых рентгеновскому облучению в дозах 1 Гр и 2 Гр за 6 нед. до спаривания с необлученными самками соответствующей линии, было показано, что потомство F1 имело аномально высокий уровень разрывов ДНК в клетках костного мозга при оценке в щелочной модификации метода ДНК-комет [19]. У потомства F1 обеих линий обнаруживали двукратное увеличение числа γ -H2AX-позитивных участков в клетках селезенки, но при этом значительных различий в уровне окисленных азотистых оснований ДНК между потомками облученных и контрольных мышей не было [19]. У мышей линии BALB/c для повышения уровня мутаций у потомства достаточно однократного гамма-облучения самцов в дозе 50 или 100 сГр. Для проявления трансгенерационной нестабильности требуется достичь пороговой дозы острого облучения отцов, в то время как хроническое облучение в дозе 100 Гр при мощности 0,005 сГр/мин или острое облучение в дозе менее 25 сГр не приводит к этому эффекту [20]. Передача повреждения потомству может быть не связана с закреплением определенной мутации. В результате повреждений могут возникать не только генетические, но и эпигенетические изменения, приводящие к изменению уровня экспрессии белков вследствие изменения метилирования остатков цитозина в ДНК, модификации гистонов и регуляции экспрессии микроРНК [19]. Так воздействие рентгеновского излучения в дозе 2,5 Гр на самцов мышей за 4 дня до спаривания приводило к снижению метилирования некоторых последовательностей ДНК в ткани тимуса у потомства, уменьшению уровня лимфоид-специфичной геликазы, которые были ассоциированы с увеличением экспрессии miR29 и miR296 в половых клетках облученных самцов, приводя к уменьшению экспрессии ДНК метилтрансферазы Dnmt3a, одного из ферментов метилирования остатков цитозина [9]. Показано, что в разных органах потомства облученных мышей-самцов или мышей-самок наблюдаются делеции в митохондриальной ДНК и полиморфизмы в простых повторах геномной ДНК [13]. Облучение индуцирует потерю больших фрагментов генома в сперматогониях мышей (делеции размерами более 200 тыс. пар оснований). На основе скрининга генома облученных животных предполагается, что делеции в некоторых генах у потомков облученных родителей возникают с большей частотой, чем в других [21]. Трансгенерационные эффекты облучения наблюдаются не только у млекопитающих. Так, нарушение

развития эмбрионов, геномная нестабильность и повышение уровня свободных форм кислорода у потомков, были обнаружены у *Danio rerio* [22]. Таким образом, установление трансгенерационной передачи повреждения генома у разных видов подтверждает универсальность этого биологического явления, что вызывает опасения в отношении повышения риска канцерогенеза у потомков людей, подвергнутых лучевому воздействию.

В то время как методы профилактики трансгенерационного канцерогенеза в доступной научной литературе не описаны, интенсивно проводятся исследования, направленные на оценку антигенотоксического, антимуtagenного и антиканцерогенного действия различных веществ, в частности полифенольной природы. Перспективы природных полифенольных соединений для их использования в качестве радиопротекторов, геропротекторов, антимуtagenных, антиканцерогенных и противоопухолевых средств определяются способностью этих веществ связывать активные формы кислорода, обеспечивая защиту ДНК от индуцированных повреждений, кроме того, они могут стимулировать репарацию ДНК, индуцировать апоптоз, модулировать сигнальные пути, регулировать клеточный цикл и оказывают другие эффекты [23–26]. Полифенольные вещества и другие антиоксиданты также оказывают защитное действие в отношении сперматогенеза, в частности при облучении и воздействии ДНК-повреждающих агентов, таких как цисплатин [27]. Есть основания полагать перспективными и востребованными исследования по химиопрофилактике трансгенерационной передачи канцерогенных воздействий на организм.

Выводы

1. Проведенное исследование подтверждает высокий риск трансгенерационной передачи повышенной чувствительности к канцерогенезу после равномерного общего гамма-облучения самцов мышей.
2. Апробированная модель может быть использована для оценки возможностей химиопрофилактики нежелательных трансгенерационных эффектов лучевого воздействия.

Вклад авторов

Панченко А.В. — подготовка рукописи;
 Пигарев С.Е. — патоморфологическая оценка;
 Федорос Е.И. — подготовка рукописи;
 Драчев И.С. — радиобиологическая часть;
 Юрова М.Н. — ведение эксперимента, оформление рукописи;

Тындык М.Л. — ведение эксперимента;
Семенов А.Л. — статистический анализ;
Вон Ю.Д. — анализ гистологического материала;
Туманян И.А. — патоморфологическая оценка;
Быков В.Н. — рецензирование рукописи;
Анисимов В.Н. — концепция, планирование эксперимента, редактирование рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Публикация подготовлена при поддержке РНФ (грант № 20-15-00330).

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrahão R, Ribeiro RC, Brunson A, et al. The burden of second primary cancers among childhood cancer survivors. *Ann Cancer Epidemiol* [Internet]. 2020;4(0):7-7. Available from: <https://ace.amegroups.com/article/view/5675/html>. doi: 10.21037/ace-2020-01.
2. Keikhaei B, Bahadoram M, Keikha A, et al. Late side effects of cancer treatment in childhood cancer survivors. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 22]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35289220/>. doi:10.1177/10781552221087611.
3. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril* [Internet]. 2013;100(5):1180-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24012199/>. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.08.010.
4. Survivorship. *Cancer.Net* [Internet]. 2005-2022 ASCO. [cited 2022 Nov 22]; [about 1 screen]. Available from: <https://www.cancer.net/survivorship/long-term-side-effects-cancer-treatment.html>
5. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2010;102(14):1083-95. doi:10.1093/jnci/djq238.
6. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009;27(14):2356-62. doi:10.1200/JCO.2008.21.1920.
7. Choi DK, Helenowski I, Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *Int J cancer* [Internet]. 2014;135(8):1764-73. doi:10.1002/ijc.28991.
8. Weibull CE, Johansson ALV, Eloranta S, et al. Contemporarily treated patients with hodgkin lymphoma have childbearing potential in line with matched comparators. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2718-25. doi:10.1200/JCO.2018.78.3514.
9. Little MP, Goodhead DT, Bridges BA, et al. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat Res* [Internet]. 2013;753(1):50-67. doi:10.1016/j.mrrev.2013.04.001.
10. Al-Jebariid Y, Glimeliusid I, Nord CB, et al. Cancer therapy and risk of congenital malformations in children fathered by men treated for testicular germ-cell cancer: A nationwide register study. *PLoS Med* [Internet]. 2019;16(6). doi:10.1371/journal.pmed.1002816.
11. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30(3):239-45. doi:10.1200/JCO.2011.37.2938.
12. Воробцова ИЕ. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенности к канцерогенезу. *Вопросы онкологии*. 2008;54(4):490-3 [Vorobtsova IE. Transgenerational transmission of radiation-induced genomic instability and predisposition to carcinogenesis. *Problems in oncology*. 2008;54(4):490-3 (In Rus.)].
13. Ломаева МГ, Фоменко ЛА, Васильева ГВ, Безлепкин ВГ. Тканеспецифические изменения уровня полиморфизма простых повторов в ДНК потомков разного пола, рожденных от облученных самцов или самок мышей. *Радиационная биология, радиоэкология*. 2016;56(2):149-55 [Lomaeva MG, Fomenko LA, Vasilyeva GV, Bezlepkina VG. Tissue-specific changes in the level of polymorphism of simple repeats in the DNA in offspring of different sexes born from irradiated male or female mice. *Radiation biology. Radioecology*. 2016;56(2):149-55 (In Rus.)]. doi:10.7868/S0869803116020089.
14. Sosnina SF, Kabirova NR, Sokolnikov ME, Okatenko PV. The risk of oncohematological pathology in children of workers employed at radiation hazardous production. *Heal Risk Anal*. 2019;2019(1):30-9. doi:10.21668/health.risk/2019.1.03.eng.
15. Воробцова ИЕ, Канаева МД, Семенов АВ, Доброгогорская МВ. Возраст родителей при зачатии и риск канцерогенеза у детей. *Вопросы онкологии* [Internet]. 2018;64(1):41-7 [Vorobtsova IE, Kanaeva MD, Semenov AV, Dobrogorskaya MV. Parental age at conception and risk of malignancies in children. *Problems in oncology*. 2018;64(1):41-7 (In Rus.)]. doi:10.37469/0507-3758-2018-64-1-41-47.
16. Ma X, Deng J, Cao N, Guo Z, et al. Lasting glycolytic stress governs susceptibility to urethane-induced lung carcinogenesis in vivo and in vitro. *Toxicol Lett*. 2016;240(1):130-9. doi:10.1016/j.toxlet.2015.10.021.
17. Nomura T. X-ray-induced germ-line mutation leading to tumors. Its manifestation in mice given urethane post-natally. *Mutat Res* [Internet]. 1983;121(1):59-65. doi:10.1016/0165-7992(83)90087-8.
18. NTP technical report on toxicity studies of urethane in drinking water and urethane in 5% ethanol administered to F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxic Rep Ser* [Internet]. 1996;(52):1-91, A1-9, B1-9 passim.
19. Barber RC, Hickenbotham P, Hatch T, et al. Radiation-induced transgenerational alterations in genome stability and DNA damage. *Oncogene* 2006 2556 [Internet]. 2006;25(56):7336-42. doi:10.1038/sj.onc.1209723.
20. Mughal SK, Myazin AE, Zhavoronkov LP, et al. The dose and dose-rate effects of paternal irradiation on transgenerational instability in mice: a radiotherapy connection. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(7). doi:10.1371/journal.pone.0041300.

21. Kodaira M, Asakawa JI, Nakamura N. Radiation-induced deletions in mouse spermatogonia are usually large (over 200 kb) and contain little sequence similarity at the junctions. [Internet]. 2017;187(6):722-31. doi:10.1667/RR146601.
22. Hurem S, Gomes T, Brede DA, et al. Gamma irradiation during gametogenesis in young adult zebrafish causes persistent genotoxicity and adverse reproductive effects. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2018;154:19-26. doi:10.1016/j.ecoenv.2018.02.031.
23. Cháirez-Ramírez MH, de la Cruz-López KG, García-Carrancá A. Polyphenols as Antitumor Agents Targeting Key Players in Cancer-Driving Signaling Pathways. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021;12. doi:10.3389/fphar.2021.710304.
24. Obrador E, Salvador-Palmer R, Pellicer B, et al. Combination of natural polyphenols with a precursor of NAD⁺ and a TLR2/6 ligand lipopeptide protects mice against lethal γ radiation. *J Adv Res* [Internet]. 2022. doi:10.1016/j.jare.2022.05.005.
25. Panchenko A V., Fedoros EI, Pigarev SE, et al. Effect of the polyphenol composition BP-C3 on haematological and intestinal indicators of 5-fluorouracil toxicity in mice. *Exp Ther Med* [Internet]. 2018;15(3):3124-32. doi:10.3892/etm.2018.5782.
26. Yoshioka Y, Ohishi T, Nakamura Y, et al. Anti-Cancer Effects of Dietary Polyphenols via ROS-Mediated Pathway with Their Modulation of MicroRNAs. *Molecules* [Internet]. 2022;27(12). doi:10.3390/molecules27123816.
27. Martin-Hidalgo D, Bragado MJ, Batista AR, et al. Antioxidants and male fertility: from molecular studies to clinical evidence. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2019;8(4). doi:10.3390/antiox8040089.

Поступила в редакцию 24.11.2022
 Прошла рецензирование 15.12.2022
 Принята в печать 22.03.2023

*A.V. Panchenko, S.E. Pigarev, E.I. Fedoros,
 I.S. Drachev, M.N. Yurova, M.L. Tyndyk, A.L. Semenov,
 Y.D. Von, I.A. Tumanyan., V.N. Bykov, V.N. Anisimov*

Urethane-induced transgenerational carcinogenesis in the offsprings of BALB/c male mice exposed to total body gamma irradiation

N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg

Introduction. Genomic instability caused by ionizing radiation or chemical carcinogens of anticancer therapy poses a potential threat not only to the patients themselves, but also possibly to their offspring.

Aim. To investigate the risk of transgenerational transmission of increased susceptibility to chemical carcinogenesis of the lung in the offspring of irradiated male BALB/c mice.

Materials and methods. Male mice were subjected to whole-body gamma irradiation at a dose of 0 or 1 Gy. Thirty days after irradiation, they were mated with intact females of the same strain to produce F1 offspring. At 3 months of age, F1 offspring of both sexes were injected with urethane (600 mg/kg, four times with a 7-day gap).

Results. After 9 months of administering the carcinogen, macroscopically detected lung tumor incidence in the offspring of irradiated males was significantly higher than in the offspring of non-irradiated males, with a 49% increase ($p < 0.05$) in females and 43% increase ($p < 0.01$) in males. The majority of the tumors were adenocarcinomas. The mean number of adenocarcinomas per tumor-bearing mouse in the offspring of irradiated fathers was 83% higher ($p < 0.05$) in males and 53% higher ($p < 0.05$) in females compared to the offspring of non-irradiated fathers.

Conclusion. This study confirms that male mice exposed to whole-body gamma irradiation are at risk of transgenerational transmission of increased susceptibility to carcinogenesis.

Keywords: irradiation, mice, transgenerational carcinogenesis, urethane, tumor, adenocarcinoma

For citation: Panchenko AV, Pigarev SE, Fedoros EI, Drachev IS, Yurova MN, Tyndyk ML, Semenov AL, Von YD, Tumanyan IA, Bykov VN, Anisimov VN. Urethane-induced transgenerational carcinogenesis in the offsprings of BALB/c male mice exposed to total body gamma irradiation. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):246-252. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252

Сведения об авторах

Панченко Андрей Владимирович, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>, ando_pan@mail.ru.

Пигарев Сергей Евгениевич, науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8171-4261>, spigarev@scioco.com.

Федорос Елена Ивановна, канд. с.-х. наук, зав. научной лабораторией канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>, elenafedoros@gmail.com.

Драчев Игорь Сергеевич, д-р мед. наук, науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1334-211x>, dr.ingwar@mail.ru.

**Юрова Мария Николаевна*, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3589-5871>, yumarni@gmail.com.

Тындык Маргарита Леонидовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-9317>, margo_159@mail.ru.

Семенов Александр Леонидович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5190-0629>, genesem7@gmail.com.

Вон Юлия Дюсековна, мл. науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; takeo_yuki@mail.ru.

Туманян Ирина Акоповна, лаборант-исследователь научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8926-1519>, itumanyan@mail.ru.

Быков Владимир Николаевич, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5755-4045>, bykov_imm@mail.ru.

Анисимов Владимир Николаевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, руководитель научного отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д.68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-861x>, aging@mail.ru.

Panchenko Andrey Vladimirovich, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; ando_pan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>.

Pigarev Sergey Evgenievich, Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; spigarev@scioco.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8171-4261>.

Fedoros Elena Ivanovna, PhD, Head of the Scientific Laboratory of Carcinogenesis and Aging, FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» Ministry of health of Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>. 197758, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; elenafedoros@gmail.com.

Drachev Igor Sergeevich, Dr. Sci., MD, Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; dr.ingwar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1334-211x>.

**Yurova Maria Nikolaevna*, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; yumarni@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3589-5871>.

Tyndyk Margarita Leonidovna, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; margo_159@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-9317>.

Semenov Alexander Leonidovich, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; genesem7@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5190-0629>.

Von Yuliya Dyusekovna, Junior Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; takeo_yuki@mail.ru.

Tumanyan Irina Akopovna, Laboratory Assistant, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; itumanyan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8926-1519>.

Bykov Vladimir Nikolaevich, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; bykov_imm@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5755-4045>.

Anisimov Vladimir Nikolaevich, Corresponding Member. RAS, Dr. Sci., MD, Head of the Scientific Department of Carcinogenesis and Oncogerontology, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; aging@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-861x>.