

М.О. Дружина  
Е.А. Дьоміна  
Л.І. Маковецька

Інститут експериментальної  
патології, онкології  
і радіобіології  
ім. Р.Є. Кавецького  
НАН України, Київ, Україна

**Ключові слова:** вільнорадикальні процеси, оксидативний стрес, індивідуальна радіочутливість, предиктори канцерогенних ризиків.

## МЕТАБОЛІТИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ЯК ПРЕДИКТОРИ ПРОМЕНЕВИХ ТА КАНЦЕРОГЕННИХ РИЗИКІВ

**Мета:** на основі аналізу сучасних даних наукової літератури та результатів власних досліджень щодо порушення окисно-відновних процесів у тканинах організму визначити предиктори радіаційних і канцерогенних ризиків. У статті обґрунтовано положення, що окисний метаболізм — найбільш лабільна і чутлива система життєзабезпечення організму. Його зміни характеризують стрес будь-якої етіології. Показано послідовність вільнорадикальних процесів, формування оксидативного стресу і роль співвідношення прооксидантів/антиоксидантів за розвитку радіаційних порушень. Епідеміологічні спостереження та експериментальні дані свідчать про причинно-наслідковий зв'язок тривалої підвищеної генерації активних форм кисню в клітинах організму із пошкодженнями геному (мутації ДНК, одно-, двониткові розриви, хромосомні аберації, делеції, транслокації), що завершується утворенням неоплазм. Тобто біохімічні зміни зумовлюють цитогенетичні. На кожному етапі розвитку оксидативного стресу відмічені інформативні інтегральні показники, що свідчать про ефективність захисту та рівень пошкоджень біологічних систем і є предикторами розвитку чергових ланок канцерогенезу. Наведено дані, що рівень реалізації канцерогенних ефектів опромінення певною мірою залежить від генетично зумовленої індивідуальної радіочутливості організму. Її можна визначати при тестуючому опроміненні лімфоцитів *in vitro* за ключовими біохімічними і цитогенетичними показниками-предикторами, на основі чого розроблено паспорт індивідуальної радіочутливості людини.

Розглядаючи життя як безперервний процес, спрямований на підтримання і збереження атомно-молекулярної впорядкованості на різних рівнях організації біологічних структур, необхідно відмітити парадоксальні протиріччя і узгодженість в організмі руху і стабільності. Організм — відкрита (проточна) термодинамічна система, в якій можливість функціонування циклів біохімічних перетворень ґрунтується на чітких фізичних і хімічних константах — температурі ( $t^\circ$ ), лужно-кислотній рівновазі (рН), концентрації певних метаболітів тощо [1]. Це потребує значних енергозатрат, які забезпечуються головним чином виробленням аденозинтрифосфату (АТФ) у мітохондріях внаслідок специфічних окисно-відновних реакцій, де кисень використовується як акцептор електронів [2].

Проте життєдіяльність організму характеризується різкою нерівномірністю фізичних і хімічних навантажень на його ключові системи. За екстремальних умов (наприклад на змаганнях у спортсменів) вони збільшуються в десятки разів. Відповідно, змінюється інтенсивність окисного метаболізму і виявляється найбільш уразлива ланка цього процесу — зростаючий дефіцит надходження кисню до клітин організму — гіпоксія [2, 3]. Її наслідки: порушення рН у крові, обмежене вироблення АТФ і головне — інтенсивна генерація супероксидного аніон-радика-

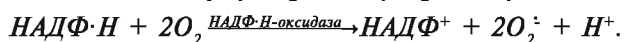
ла ( $O_2^{\cdot-}$ ). Навіть у стані спокою в дихальному ланцюгу мітохондрій внаслідок одноелектронного відновлення кисню як проміжні продукти утворюються радикали  $O_2^{\cdot-}$ , частина яких (4–5%) дифундує в клітинний простір, трансформується, запускаючи ланцюг руйнівних перетворень у біологічних структурах [4].

Крім того, у тканинах організму  $O_2^{\cdot-}$  генерується в низці інших реакцій: а) при окисненні катехоламінів; б) у детоксикаційній системі печінки, де  $O_2^{\cdot-}$  генерується на цитохромі Р450; в) при розкладанні аденілових нуклеотидів у реакції гіпоксантин-оксидаза; г) у неферментативних реакціях розкладу пероксидів металами змінної валентності; г) при метаболізмі арахідонової кислоти тощо [5, 6].

Тривала і надмірна генерація  $O_2^{\cdot-}$  призводить до порушення окисного метаболізму. Це відбувається при гіпоксії, гіпероксії, отруєннях, опроміненні, надмірних фізичних навантаженнях, інфекціях, запальних процесах. Така ситуація слугує підґрунтям для розвитку вільнорадикальних патологій, включаючи онкозахворювання, реалізація яких має тривалий латентний період [7].

З іншого боку, вільнорадикальні продукти використовуються для захисту організму від токсинів, чужорідних клітин та мікроорганізмів [8]. Фагоцитуючі клітини (важлива ланка імунітету) ефективно реагують на появу ксенобіотиків. Завдяки рецепто-

рам на поверхні макрофагів при контакті з ксенобіотиками запусकाються (активуються) процеси вироблення НАДФ·Н у цих клітинах. Потім НАДФ·Н-оксидаза каталізує утворення супероксиду:



Цей процес за участю молекулярного кисню відбувається настільки швидко, що він здобув назву «кисневого вибуху» [8].

Але найбільш інтенсивне утворення вільних радикалів спостерігається за дії іонізуючого випромінювання [9–11].

Беручи до уваги, що в тканинах організму свавців більш ніж 75–85% (залежно від віку) становить вода, саме вона є субстратом, головною мішенню, де відбувається дуже швидко ( $10^{-15}\text{с}$ ), суто фізична фаза взаємодії квантів, чи прискорених частинок, з атомами та молекулами біоструктур. У результаті утворюються  $\text{H}\cdot$ ,  $\text{OH}\cdot$  і  $\text{O}_2^{\cdot-}$  радикали.

Крім прямих радіаційних уражень біологічно важливих макромолекул, у надфоновому діапазоні поглинутих доз домінуючим стає вільнорадикальний шлях опосередкованих ушкоджень біоструктур в їх сумарній сукупності [12].

Отже, супероксидний аніон-радикал генерується в тканинах організму як внаслідок різноманітних фізіологічних реакцій життєдіяльності, так і за екстремальних зовнішніх впливів. Але  $\text{O}_2^{\cdot-}$  не може накопичуватися в тканинах у значних концентраціях. Цьому перешкоджає взаємодія з навколишніми молекулами та порівняно короткий період напівжиття, зумовлений його спонтанною трансформацією до  $\text{H}_2\text{O}_2$  [13].

Надалі каскад перетворень активних форм кисню (АФК; у тому числі за участю сполук двоцвалентного заліза) призводить до появи дуже активного ОН-радикала. Цей потужний окисник реалізує свій потенціал при взаємодії з будь-якими молекулами, спричиняючи, зокрема, окисну деструкцію білків (інактивація ферментів), пошкодження ДНК (мутації, втрати основ, зшивки ДНК-ДНК, ДНК-білок, одно- та двониткові розриви) і запускаючи ланцюгові реакції пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у біологічних мембранах [14].

Інший шлях трансформації  $\text{O}_2^{\cdot-}$  у біологічних системах пов'язаний з фізіологічно необхідним локальним ферментативним виробленням NO, що призводить до утворення пероксинітриду [15], також потужного окисного агента.

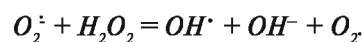
Таким чином, генерація супероксиду в біологічних структурах є пусковою подією поширення і перетворення вільних радикалів та інших АФК, серед яких найбільш реакційноздатними є ОН-радикал, пероксинітрид та  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Тому швидкість генерації  $\text{O}_2^{\cdot-}$  є предиктором розвитку вільнорадикальних порушень [16–18].

Збурення вільнорадикальних реакцій у біологічних системах спричиняє **оксидативний стрес** (oxidative stress). Цей термін був запропонований Гельмутом Зісом у 1991 р., а в 1995 р. увійшов

до словника «Medical Subject Headings PubMed» (MeSH PubMed). Він означає тривалий зсув вліво співвідношення **прооксиданти/антиоксиданти**. У свою чергу, ці нові терміни об'єднують усю сукупність хімічних та фізичних чинників, що сприяють/протидіють утворенню і взаємодії окисних вільних радикалів з навколишніми атомами і молекулами [8].

До групи прооксидантів, крім АФК і АФК-генеруючих систем, належать метали змінної валентності, субстрати для окиснення, пероксиди ліпідів та інші чинники (фізичні, хімічні, вербальні), що можуть індукувати стрес.

Антиоксиданти поділяються на ферментативні та неферментативні. Перші є генетично запрограмованими, спеціалізованими і найбільш ефективними. У клітинах функціонує узгоджена двоступенева система знешкодження АФК. Спершу супероксиддисмутаза (СОД; найпотужніший серед відомих ферментів) дисмутує  $\text{O}_2^{\cdot-}$  до  $\text{H}_2\text{O}_2$  [19]. Потім каталаза чи глутатіонпероксидаза відновлюють  $\text{H}_2\text{O}_2$  до води. Виявляється, що спонтанна дисмутація супероксиду значно прискорюється СОД. Накопичення в клітині  $\text{O}_2^{\cdot-}$  та  $\text{H}_2\text{O}_2$  зумовлює утворення ОН-радикала (реакція Габера — Вейса) [6, 8]:



Таким чином, генерація в тканинах  $\text{O}_2^{\cdot-}$  та  $\text{H}_2\text{O}_2$  індукує вироблення СОД та каталази, стримуючи розвиток оксидативного стресу. Цьому сприяють неферментативні антиоксиданти — токоферолі, каротиноїди, флавоноїди, антоціани, меланіни, тіоли, аскорбінова кислота тощо. Оксидативний стрес супроводжується порушенням узгоджених реакцій метаболізму і утворенням пероксидів, альдегідів і кетонів. У цьому аспекті для прогнозу подальшого розвитку вільнорадикальної патології інформативними показниками виступають активність ферментів антиоксидантного захисту, рівень малонового діальдегіду (МДА), співвідношення прооксиданти/антиоксиданти [20–24].

Сьогодні стрес розглядається як реакція організму на порушення гомеостазу — оптимальних фізіологічних умов життєдіяльності. Фактично стресором може бути чинник будь-якої природи (або його втрата), що спонукає організм до адаптації — перебудови метаболізму. Така комплексна реакція складається як зі специфічного, так і неспецифічного (загального) компонентів. Останній є основним, базисним. Він характеризується інтенсифікацією біоенергетики, мобілізацією резервних метаболітів та регуляторних систем. Тобто неспецифічний компонент стрес-реакції проявляється активацією окисного метаболізму [25], посиленою генерацією вільних радикалів та інших АФК. При незначних порушеннях АФК відіграють роль індукторів стресового сигналу, вторинних месенджерів, факторів мобілізації, антиоксидантних механізмів, активаторів транскрипції.

Активні вільні радикали атакують геном, що підвищує ризик загибелі чи трансформації клітин. До цього призводять вік людини (накопичення пошкоджень, послаблення імунного захисту) і підвищення радіаційного навантаження (глобальне поширення промислових та медичних технологій із застосуванням іонізуючого випромінювання). У результаті у клітинах організму зростає рівень мутацій, розривів ДНК, хромосомних перебудов [26–32]. Стохастична природа цих процесів не має порогу безпечних доз іонізуючого випромінювання, оскільки одна прискорена частинка створює трек з іонізованих та збуджених молекул й атомів у біологічних структурах, запускаючи ланцюгові реакції ПОЛ.

Розрахунки показують [33], що в процесі життєдіяльності людини кількість пошкоджень ДНК під дією вільних радикалів та АФК становить у середньому  $\sim 10^9$  на 1 клітину за добу. Антиоксиданти знижують їх рівень до  $10^6$ . Потім ферменти репарації ДНК (контроль за швидкістю клітинного циклу) знижують рівень пошкоджень ще на 4 порядки. Після цього клітини, у яких залишаються близько сотні пошкоджень ДНК, вилучаються шляхом апоптозу, некрозу, механізмів імунної відповіді, диференціювання. Але на кожну клітину в середньому за добу накопичується мінімум одна мутація. Порушення фізіологічних умов, дія різних фізичних і хімічних чинників значно збільшує накопичення в клітинах організму АФК.

Рівень біохімічних порушень та цитогенетичних пошкоджень свідчить про силу діючого чинника, характеризує потужність репаративних систем та ресурс ферментативних і неферментативних антиоксидантів [34–39]. Тобто кожна особа має генетично запрограмовану систему захисту. Її спроможність і ефективність визначає індивідуальна радіочутливість (ІРЧ). Вона проявляється при опроміненні й варіює в широкому діапазоні доз. Більш того, цей показник (ІРЧ) можна визначати *in vitro*, користуючись тест-опроміненням зразків крові [40].

Показано, що рівень хромосомних аберацій ( $G_0$ -,  $G_2$ -тест) відображає ІРЧ, а отже, і канцерогенні ризики [41]. Ці показники фіксують існуючі пошкодження геному і одночасно прогностують розвиток процесів за дії генотоксичних чинників [42].

Порушення окисного метаболізму є більш раннім предиктором ураження. Тому разом з генетичними показниками вони становлять так званий паспорт ІРЧ [43, 44]. Його рекомендо-

вано «отримувати» і оновлювати особам, які професійно контактують з іонізуючим випромінюванням (чи хімічними чинниками), відбираються для такої роботи, або пацієнтам, яким може бути призначена хіміопроменева терапія.

У клітинах міокарда, скелетних м'язів, нейронах, сітківці з роками накопичуються нерозчинні гранули ліпофусцину — «пігменту старіння» — продукту вільнорадикального окиснення ліпідів. У нормі їх кількість свідчить про біологічний вік особи. Але при опроміненні кількість гранул ліпофусцину в клітинах значно збільшується. Відбувається радіаційна акселерація біологічного віку [45, 46], так зване радіаційне старіння.

Маркером радіаційно-індукованого мутагенезу та канцерогенезу є також зростання вільнорадикального окиснення гуаніну ДНК з утворенням 8-оходGu. Збільшення в тканинах організму, крові і сечі цього метаболіту спостерігається також на термінальній стадії життєвого циклу організму [47, 48]. Цей показник корелює з віковим зростанням онкологічних захворювань, зумовлених окисативним стресом, і узгоджується з вільнорадикальною теорією старіння [49–52].

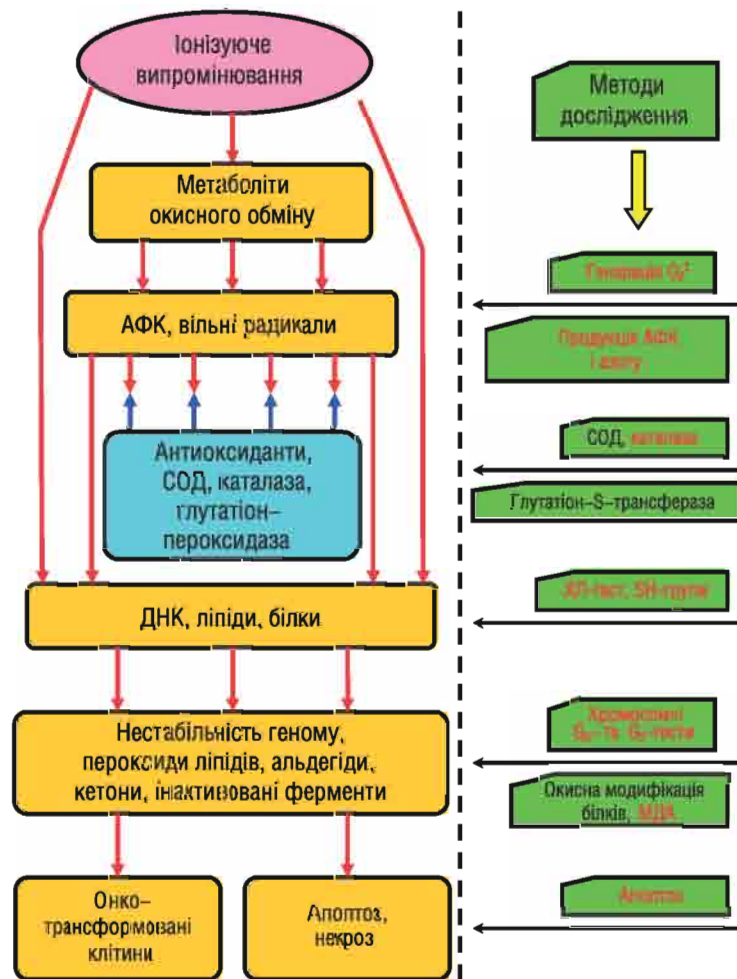


Рисунок. Схема формування радіаційно-індукованих ушкоджень соматичних клітин шляхом розвитку окисативного стресу

Таким чином, АФК беруть участь у трансдукції сигналів у тканинах, регуляції метаболізму, запаленні, процесах старіння і розвитку багатьох захворювань. Серед них найбільш небезпечні — онкологічні [53–60]. Навіть через багато років після Чорнобильської катастрофи у ліквідаторів аварії рівень вільних радикалів у лімфоцитах перевищував аналогічні показники у групі неопромінених, що свідчить про високий ризик формування онкозахворювань [61].

Послідовність вільнорадикальних процесів за дії іонізуючого випромінювання і їх предиктори, що вказує на uszkodження ДНК і хромосомні перебудови в геномі, представлено на рисунку. Вільнорадикальний механізм ураження біологічно важливих молекул лежить в основі як летальних радіаційних уражень, так і канцерогенних наслідків опромінення. Схема демонструє етапи вільнорадикальних перетворень і вказує на ключові предиктори (донозологічні показники) майбутніх ризиків. Серед них перспективними для практичного застосування варто відмітити такі: 1) швидкість генерації  $O_2^{\cdot -}$  в тканинах організму; 2) інтенсивність ПОЛ; 3) прооксидантно-антиоксидантне співвідношення в периферичній крові (хемілюмінесцентний тест); 4) рівень МДА в крові; 5) концентрація SH-груп у тканинах (відновлений глутатіон); 6) активність ферментів антиоксидантного захисту (СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза); 7) рівень ліпофусцинових гранул в клітинах; 8) ураження ДНК: одно-, двониткові розриви (метод «комет»), рівень 8-оходGu в крові; 9) генетичні аномалії (хромосомні аберації, мікроядра).

Таким чином, епідеміологічні спостереження та експериментальні дані свідчать про причинно-наслідковий зв'язок тривалої підвищеної генерації АФК у клітинах організму із пошкодженнями геному (мутації ДНК, одно-, двониткові розриви, хромосомні аберації, делеції, транслокації), що завершується утворенням неоплазм. Тобто біохімічні зміни зумовлюють цитогенетичні.

На кожному етапі розвитку оксидативного стресу відмічені інформативні інтегральні показники, які свідчать про ефективність захисту і рівень пошкоджень біологічних систем та є предикторами чергових змін.

Застосування тест-опромінення лімфоцитів *in vitro* дозволяє розробити паспорт ІРЧ — набір показників, що визначає генетично запрограмовану здатність клітин організму протидіяти розвитку оксидативного стресу, тобто реалізації канцерогенних ризиків.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry (7<sup>th</sup> Edition). Publisher: Freeman WH. & Company, 2017. 1328 p.
2. Skulachev MV, Skulachev VP. Programmed aging of mammals: proof of concept and prospects of biochemical approaches for anti-aging therapy. *Biochemistry (Mosc)* 2017; **82** (12): 1403–22.

3. Kim JW, Gao P, Dang CV. Effects of hypoxia on tumor metabolism. *Cancer Metastasis Rev* 2007; **26** (2): 291–8.
4. Jezek P, Hlavatá L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; **37** (12): 2478–503.
5. Burlaka AP, Sidorik EP. Radical forms of oxygen and nitrogen oxide in the tumor process. Kyiv: Naukova Dumka 2006. 255 p. (in Ukrainian).
6. Burlaka AP, Sidorik EP. Redox-dependent signal molecules in mechanisms of tumor process. Kyiv: Naukova Dumka 2014. 255 p. (in Russian).
7. Proskurnina EV, Vladimirov YuA. Free radicals in regulation and pathology. In: *Fundamental Sciences — Medicine: Biophysical Medical Technologies*. Vladimirov YuA, Grigoriev AI (eds). Moscow: MAX Press, 2015: 38–71 (in Russian).
8. Vladimirov YuA, Proskurnina EV. Free radicals and cellular chemiluminescence. *Advances in Biological Chemistry* 2009; **49**: 341–88 (in Russian).
9. Chernobyl Catastrophe. *Baryakhtar VG* (ed). Kyiv: Editorial House of Annual Issue «Export of Ukraine», 1997. 573 p. (in Russian).
10. Burlakova EB, Grodzinsky DM, Loganovsky KM, et al. Chernobyl and New Knowledge about the Impact of Low Doses of Radiation. In: *The Chernobyl Disaster*. Maxine Peterson (ed). New York: Nova Science Publisher's, 2016: 63–106.
11. Ivanenko GF, Burlakova EB. The effect of low dose-rate radiation on thiol-disulfide system and lipid antioxidants in blood plasma of exposed persons. *Radiation and Risk* 2017; **26** (4): 111–23 (in Russian).
12. Tkachenko MN, Kotsiuruba AV, Baziliuk OV, et al. Vascular reactivity and metabolism of the reactive oxygen species and nitrogen in effects of low doses of radiation. *Radiats Biol Radioecol* 2009; **49** (4): 462–72 (in Russian).
13. Liochev SI, Fridovich I. The effects of superoxide dismutase on  $H_2O_2$  formation. *Free Radic Biol Med* 2007; **42** (10): 1465–9.
14. Druzhyna MO, Burlaka AP, Moiseeva NP, et al. Biochemical disturbances and their correction in the organism of mammals living in the Chernobyl Exclusion Zone. In: *Chernobyl. The Exclusion Zone*. Baryakhtar VG (ed). Kyiv: Naukova Dumka 2001. 547 p. (in Ukrainian).
15. Radi R, Cassina A, Hodara R, et al. Peroxynitrite reactions and formation in mitochondria. *Free Radic Biol Med* 2002; **33** (11): 1451–64.
16. Gottlieb RA. Mitochondria: execution central. *FEBS Lett* 2000; **482** (1–2): 6–12.
17. Chatterjee A, Dasgupta S, Sidransky D. Mitochondrial subversion in cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; **4** (5): 638–54.
18. St-Pierre J, Buckingham JA, Roebeck SJ, Brand MD. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem* 2002; **277** (47): 44784–90.
19. Liochev SI, Fridovich I. Mechanism of the peroxidase activity of Cu, Zn superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med* 2010; **48** (12): 1565–9.
20. Makovetska LI, Glavin OA, Druzhyna MO, et al. The influence of ROS-generating systems on oxidative metabolism of intact and tumor bearing mice. *Oncology* 2016; **70** (4): 289–293 (in Ukrainian).
21. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell Biochem* 2012; **48** (2): 158–67.
22. Yao K, Wu W, Wang K, et al. Electromagnetic noise inhibits radiofrequency radiation-induced DNA damage and reactive oxygen species increase in human lens epithelial cells. *Mol Vis* 2008; **19** (14): 964–9.
23. Burlakova EB, Mikhailov V.F., Mazurik V.K. The redox homeostasis system in radiation-induced genome instability. *Radiats Biol Radioecol* 2001; **41** (5): 489–99.

24. **Druzhyna MO, Makovetska LI, Glavin OA, et al.** The free-radical processes in peripheral blood of patients with benign breast disease. *Oncology* 2018; **78** (4): 250–4 (in Ukrainian).
25. **Baraboy VA.** Bioantioxidants. Kyiv: Knyga Plyus 2006. 462 p. (in Russian).
26. **Wright EG.** Inducible genomic instability: new insights into the biological effects of ionizing radiation. *Med Confl Surviv* 2000; **16** (1): 117–30.
27. **Pelevina II, Aleshchenko AV, Antoshchina MM, et al.** Genomic damage, adaptive response induction in blood lymphocytes at the prostate cancer patients. Connection with the tumour radiotherapy efficiency. *Radiats Biol Radioecol* 2009; **49** (4): 419–24 (in Russian).
28. **Nadin SB, Vargas-Roig LM, Drago G, et al.** DNA damage and repair in peripheral blood lymphocytes from healthy individuals and cancer patients: a pilot study on the implications in the clinical response to chemotherapy. *Cancer Lett* 2006; **239** (1): 84–97.
29. **Osipov AN, Lizunova EYu, Vorob'eva Nlu, Pelevina II.** Double-strand DNA breaks induction and repair in human blood lymphocytes irradiated with adapting dose. *Radiats Biol Radioecol* 2009; **49** (1): 42–5 (in Russian).
30. **Rugo RE, Schiestl RH.** Increases in oxidative stress in the progeny of X-irradiated cells. *Radiat Res* 2004; **162** (4): 416–25.
31. **Burlakova EB, Mikhailov VF, Mazurik VK.** The redox homeostasis system in radiation-induced genomic instability. *Radiats Biol Radioecol* 2001; **41** (5): 489–99 (in Russian).
32. **Bonassi S, ElZein R, Bolognesi C, Fenech M.** Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. *Mutagenesis* 2011; **26** (11): 93–100.
33. **Pollycove M, Feinendegen LE.** Radiation-induced versus endogenous DNA damage: possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage. *Hum Exp Toxicol* 2003; **22** (6): 290–306.
34. **Pelevina II, Aleshchenko AV, Antoshchina MM, et al.** Are the properties of peripheral blood lymphocytes of patients with prostate cancer connected with the efficiency of radiation therapy? *Radiats Biol Radioecol* 2014; **54** (3): 273–82 (in Russian).
35. **Chen X, Rycak J, Liu X, Tang DG.** New insights into prostate cancer stem cells. *Cell Cycle* 2013; **12** (4): 579–86.
36. **Pelevina II, Aleshchenko AV, Antoshchina MM, et al.** Individual variability of immunological markers, radiosensitivity and oxidative status in blood lymphocytes of Moscow residents. *Radiats Biol Radioecol* 2013; **53** (6): 567–74 (in Russian).
37. **Tseng BP, Giedzinski E, Izadi A, et al.** Functional consequences of radiation-induced oxidative stress in cultured neural stem cells and the brain exposed to charged particle irradiation. *Antioxid Redox Signal* 2014; **20**: 1410–22.
38. **Consales C, Merla C, Marino C, Benassi B.** Electromagnetic fields, oxidative stress, and neurodegeneration. *Int J Cell Biol* 2012; **2012**: 683897.
39. **Sullivan LB, Chandel NS.** Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Cancer Metab* 2014; **2**: 17.
40. **Domina EA, Druzhyna MO, Ryabchenko NM.** Individual radiosensitivity of a person. Kyiv: Logos, 2006. 126 p. (in Ukrainian).
41. **Domina EA, Ryabchenko NM.** Determination of individual radiosensitivity of healthy donors on the basis of cytogenetic investigations. Current problems of radiation research. Proc. 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the ERRS. Kyiv: Inst Cell Biol Genet Engineering, 2007: 162–8 (in Ukrainian).
42. **Ryabchenko N, Domina E.** Radiation, induced instability of human genome. *Probl Radiat Med Radiobiol* 2014; **19**: 48–58.
43. **Domina EA, Mikhaïlenko VM, Glavin OA, Makovetska LI.** Detection of individuals with high individual sensitivity to protect their genome from exposure to background radiation doses. *Methodical Recommendations*. Kyiv: DIA, 2018. 30 p. (in Ukrainian).
44. **Domina EA, Druzhyna MO.** Passport of individual radiosensitivity of a person by cytogenetic indices. Information letter of the Ministry of Health of Ukraine № 194–2018. Kyiv 2018. 4 p. (in Ukrainian).
45. **Terman A, Brunk UT.** Lipofuscin. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; **36** (8): 1400–4.
46. **Yin D.** Studies on age pigments evolving into a new theory of biological aging. *Gerontology* 1995; **41** (Suppl 2): 159–72.
47. **Burlaka AA, Vovk AV, Burlaka AP, Kolesnik OO.** DNA oxidation in patients with metastatic colorectal cancer: clinical significance of 8-hydroxy-deoxyguanosine as an independent prognostic factor. *Exp Oncol* 2019; **41** (1): 26–31.
48. **Burlaka AP, Druzhyna MO, Vovk AV, Lukin SM.** Disordered redox metabolism of brain cells in rats exposed to low doses of ionizing radiation or UHF electromagnetic radiation. *Exp Oncol* 2016; **38** (4): 238–41.
49. **Calaf GM, Urzua U, Termini L, Aguayo F.** Oxidative stress in female cancers. *Oncotarget* 2018; **9** (34): 23824–42.
50. **Akleyev AV.** Radiobiological dependences of normal tissue reactions in radiation therapy for tumors. *Radiats Biol Radioecol* 2014; **54** (3): 241–55 (in Russian).
51. **Zharikov AA, Terekhov OV.** Pelvic cancer, radiation induced injury, diagnostics (review of literature). *Radiation and Risk* 2013; **22** (3): 57–65 (in Russian).
52. **Denham JW, Hauer-Jensen M, Peters LJ.** Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **50** (5): 1105–6.
53. **Mikkelsen RB, Wardman P.** Biological chemistry of reactive oxygen and nitrogen and radiation-induced signal transduction mechanisms. *Oncogene* 2003; **22** (37): 5734–54.
54. **Neifakh EA, Liuman GK.** Human bioaging acceleration as Chernobyl radiation consequence. *Radiats Biol Radioecol* 2013; **53** (6): 612–9 (in Russian).
55. **Harman D.** Free-radical theory of aging. Increasing the functional life span. *Ann N Y Acad Sci* 1994; **717**: 1–15.
56. **Anisimov VN, Arutyunyan AV, Oparina TI, et al.** Age-related changes in the activity of free radical processes in the tissues and serum of rats. *Russian Journal of Physiology (formerly I.M. Sechenov Physiological Journal)* 1999; **84**: 502–7 (in Russian).
57. **Calaf GM, Urzua U, Termini L, Aguayo F.** Oxidative stress in female cancers. *Oncotarget* 2018; **9** (34): 23824–42.
58. **Kruk J, Aboul-Enein HY.** Reactive oxygen and nitrogen species in carcinogenesis: implications of oxidative stress on the progression and development of several cancer types. *Mini Rev Med Chem* 2017; **17** (11): 904–19.
59. **Wang Z, Li S, Cao Y, et al.** Oxidative stress and Carbonyl lesions in ulcerative colitis and associated colorectal cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2016; **2016**: 9875298.
60. **Serebrianyi AM, Antoshchina MM, Aleshchenko AV, et al.** Cytogenetic and immunological characteristics of stimulated human peripheral blood lymphocytes are connected with cell proliferation rates. *Radiats Biol Radioecol* 2013; **53** (6): 549–55 (in Russian).
61. **Pelevina II, Oradovskaia IV, Mansurova IuG, et al.** The connection between molecular-cellular parameters and immune status of liquidators after Chernobyl accident. *Radiats Biol Radioecol* 2010; **50** (5): 501–7 (in Russian).

## METABOLITES OF OXIDATIVE STRESS AS PREDICTORS OF THE RADIATION AND CARCINOGENIC RISKS

*M.O. Druzhyna, E.A. Domina, L.I. Makovetska  
R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,  
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine,  
Kyiv, Ukraine*

**Summary. Objective:** based on the analysis of modern scientific literature data and the results of own research on the violation of oxidative-reducing processes in the

*tissues of the body to determine the predictors of radiation and carcinogenic risks. The article substantiates the position that the oxidative metabolism is the most labile and sensitive system of life support of the organism. Its changes characterize the stress of any kind of etiology. The sequence of free radical processes, the formation of oxidative stress and the role of the ratio of antioxidants in the development of radiation irregularities are shown. Epidemiological observations and experimental data indicate a causal relationship between prolonged generation of ROS in cells of the body with damages to the genome (DNA mutations, single, double-breasted breaks, chromosomal aberrations, deletions, translocations), culminating in the formation of a neoplasm. That is, cytogenetic changes are caused by biochemical ones. At each stage of the development of oxidative stress, informative integral indicators are shown, indicating the efficacy of protection and the level of damage to biological systems and are predictors of the development of the next sections of carcinogenesis. It is shown that the level*

*of carcinogenic effects of radiation is to some extent dependent on the genetically determined individual sensitivity of the organism. It can be determined by testing the lymphocyte irradiation in vitro with key biochemical and cytogenetic indicators of predictors, on the basis of which developed the passport of individual sensitivity of a person.*

---

**Key Words:** free-radical processes, oxidative stress, individual radiosensitivity, predictors of carcinogenic risks.

**Адреса для листування:**

Дружина М.О.  
03022, Київ, вул. Васильківська, 45  
Інститут експериментальної патології,  
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького  
НАН України  
E-mail: tsigun@ukr.net

Одержано: 24.05.19