

Дьоміна Е.А.

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

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.02.139>

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РАДІАЦІЙНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Ключові слова: радіаційний канцерогенез, нестабільність геному, хромосоми, ДНК, опромінення, малі дози, репарація.

Охарактеризовані генетичні та епігенетичні детермінанти радіаційного канцерогенезу. На відміну від генетичних, зміни, що виникають внаслідок епігенетичних модифікацій, є потенційно оборотними. Збільшення потужності та величини дози іонізуючого випромінювання призводить до зниження промоторної та підвищення ініціюючої функції опромінення при розвитку радіаційного канцерогенезу. Проблема радіаційного канцерогенезу полягає в розумінні механізмів дії радіації у малих дозах на геном людини. Малі дози поглиненої радіації є статистично значущими чинниками підвищеного ризику виникнення раку. Збереження залежності “доза–ефект” для промислових хромосомних маркерів у крові “ліквідаторів” із онкологічною патологією у віддалені терміни після аварії на ЧАЕС підтверджує радіогенний характер цих захворювань. Обговорюються особливості різних типів репарації, які усувають радіаційно-індуковані пошкодження ДНК. “Bystander effect”, який є важливим механізмом радіаційно-індукованої нестабільності геному, підвищує канцерогенний ризик внаслідок дії малих доз іонізуючої радіації.

Відомості про виникнення раку внаслідок опромінення з'явилися через 10 років після відкриття рентгенівських променів. Першими жертвами були медичні працівники, які не знали про канцерогенні властивості іонізуючого випромінювання (ІВ). Пізніше з'ясували, що між опроміненням та виникненням раку існує тривалий латентний період. При цьому питання про дозову залежність виникнення пухлин і пороговість цього явища залишалося складним та дискусійним.

Проблема радіаційно-індукованого канцерогенезу набула особливої актуальності у зв'язку з віддаленими негативними наслідками Чорнобильської катастрофи. За даними ВООЗ 90% від загального числа злоякісних новоутворень (ЗН), що виникають у людини, обумовлені впливом факторів зовнішнього середовища, зокрема ІВ. Згідно сучасним уявленням, визначальну роль в ініціації радіаційного канцерогенезу відіграє нестабільність геному. На користь цього положення свідчить ідентичність механізмів цитогенетичних ефектів та онкогенної трансформації при дії низьких рівнів іонізуючої радіації.

ГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ РАКУ

“Рак — генетично детерміноване захворювання, яке виникає внаслідок порушення нормальної регуляції росту клітин під впливом різноманітних мутацій” [1]. За визначенням [2]: “Рак — захворювання експресії генів, при якому порушується нормальна робота складних мереж, які керують гомеостазом, що дозволяє клітинам рости поза зв'язками з потребами організму як цілого”. Більшість пухлин індукована виключно мутаціями в

соматичних клітинах, але виникнення ряду пухлин може бути обумовлене наявністю спадкових мутацій, які передаються статевими клітинами від покоління до покоління. Детерміновані мутаціями в одному гені спадкові пухлини становлять всього 5–7% від загальної кількості; більшу частину складають мультифакторні пухлини, які виникають під впливом генетичних чинників та чинників зовнішнього середовища (в тому числі, і радіаційного) [1, 3].

Процес злоякісної трансформації починається з ініціюючої мутації, яка впливає на механізми регуляції розмноження клітин. Залежно від типу клітин ініціююча мутація може експресуватися одразу після виникнення або після латентного періоду. В останньому випадку для експресії онкогенної мутації повинне відбутися стимулювання або промотування — отримання мітогенного сигналу, причиною якого може бути загибель оточуючих клітин або вплив агентів, здатних прискорити процес проліферації [1]. Ініційована (трансформована) клітина не відрізняється морфологічно від нормальної. Незначні фенотипові зміни виявляються лише після утворення клітинного клону: прискорений ріст, порушення форми ядер та ін [4]. На стадії ініціації, перебіг якої є латентним, виникають мутації — делеції пов'язаних з реплікацією ДНК регуляторних генів [5].

Метаболічна активація канцерогенів може пригнічуватися антиоксидантами, тому на цьому етапі канцерогенезу ще можлива їхня детоксикація (наприклад, глутатіон-S-трансферазами), а також репарація ДНК та апоптоз ініційованих клітин [6]. Зміни, які виникли внаслідок контакту

з канцерогеном, стають незворотними (перетворюються на мутації) лише після реплікації та мітозу, тобто в наступному проліферативному циклі, після чого репарація вже не усуває порушення структури ДНК [4].

На наступному етапі канцерогенезу — *промоції* — відбувається експресія фенотипу ініційованих клітин, еволюція та селекція клонів, клональна експансія, вибіркоче випередження з утворенням вогнищ проліферації, які у ряді випадків можуть розглядатися як передпухлинні гіперпластичні зміни. Якщо на етапі ініціації відбувається активація клітинних онкогенів та/або інгібування супресорних генів, то на етапі промоції активуються окисні процеси, які сприяють прискореному розмноженню ініційованих клітин та незворотному процесу — утворенню клону-проліферату.

Етап *прогресії* характеризується набуттям пухлинними клітинами інвазивності, тобто здатності вrostати в навколишню нормальну тканину, порушуючи її функції. Розвиток такої властивості потребує додаткових мутацій. Етап прогресії означає “вихід за межі власне канцерогенезу, перехід процесу в бластомогенез, генералізацію та метастазування” [4]. Останньою стадією в прогресії пухлини є метастазування — міграція клітин первинної пухлини в інші тканини та органи, утворення вторинних пухлин. Прогресія пухлини — багатоступінчастий процес, для розвитку метастазів необхідне накопичення ще кількох соматичних мутацій.

Пухлини більшості типів мають клональне походження, тобто розвиваються із одиначної атипової клітини. Такий механізм властивий ініціюючим мутаціям. В процесі розвитку генетичної нестабільності в різних клітинах клональної за походженням первинної пухлини можуть виникати вторинні мутації. Вторинні мутації є результатом генетичної нестабільності, обумовленої втратою контролю над реплікацією або репарацією ДНК. Результати цитогенетичного дослідження вторинних пухлин, які виникали після променевої терапії онкологічних хворих, показали, що найпоширенішим каріотипом клітин в них є хромосоми з множинними делеціями [7]. До процесу ініціації або прогресії пухлини також можуть бути залучені мутації в генах, які контролюють процеси репарації ДНК [1, 3].

Ймовірність розвитку ЗН з віком підвищується внаслідок збільшення частоти виникнення мутацій. Чим довша тривалість життя індивіда, тим більша ймовірність здійснення послідовного проходження всіх етапів канцерогенезу і, відповідно, тим вищим є канцерогенний ризик. Вчені підраховали, що при “досягненні середньої тривалості життя людей близько 120 років кожен другий житель Землі буде носієм пухлини (якщо на той час медицина не досягне вирішальних успіхів

в онкопрофілактиці” [4]. Слід враховувати, що швидкість виникнення мутацій в геномі пухлинних клітин буде значно більшою, ніж в геномі нормальних клітин. Зміни умов функціонування геному та зниження ефективності репараційних процесів, відповідно, підвищують рівень генетичної нестабільності. Прояви останньої можуть бути різними — від підвищеної мутабільності окремих генів до порушень розвитку організму в цілому [8]. Зі збільшенням нестабільності геному пов’язують накопичення мутацій у генах, які контролюють проліферацію та загибель клітин, підвищення частоти хромосомних перебудов у пухлинних клітинах [9]. Таким чином, розвиток пухлини супроводжується акумуляцією генетичних змін, ранньою ознакою яких є нестабільність геному. Геномні порушення детермінують та моделюють зловиясний фенотип, метастатичний потенціал, швидкість прогресії пухлини. Загальним та характерним для прогресії пухлинного росту є підвищення генетичної гетерогенності незалежно від етіологічного фактору малігнізації.

ІВ відносять до найбільш сильних імунодепресантів та повних канцерогенів, які здатні реалізовувати свій неопластичний потенціал на всіх етапах пухлинного процесу. Участь ІВ може виражатися також в активації одного з етапів канцерогенезу. Зловиясна трансформація клітин виявляється вже при дії доз $< 0,3$ сГр, що незначною мірою перевищує рівні радіаційного фону. Таким чином, іонізуюча радіація може ініціювати та викликати виникнення нових пухлин та/або прискорювати процеси зловиясної трансформації, яка не була обумовлена опроміненням [10].

Існують *два основні класи генів*, які відповідають за ініціацію процесів канцерогенезу, проте механізми їхньої участі у зловиясній трансформації прямо протилежні. *Перші* — це онкогени чи гени прискорення росту, мутації яких проявляються фенотипово як домінантні. Це означає, що мутантний онкоген стимулює безперервний ріст клітин, незважаючи на наявність нормальної алелі. В нормі онкогени знаходяться у відносно низькоактивному стані та їх, відповідно, називають протоонкогенами. Білкові продукти цих генів беруть участь у регуляції процесів апоптозу, проліферації, міжклітинної взаємодії тощо. Зловиясна трансформація клітини відбувається у випадку збільшення кількості цих білків внаслідок мутації одного з алелей гена. *Друга група* — гени-супресори пухлинного росту (антионкогени), які запобігають розмноженню клітин. Мутації в цих генах поводяться як рецесивні алелі, тобто присутність однієї нормальної алелі є достатньою для регуляції росту клітини. Таким чином, зловиясна трансформація може бути обумовлена або збільшенням експресії онкогенів, або зниженням експресії / повним вимкненням генів-супресорів пухлинного росту.

Іншими словами, при перетворенні протоонкогенів на онкогени виникає нова генетична інформація, а інактивація генів-супресорів є результатом втрати генетичної інформації. Радіаційно-індукована інактивація генів-супресорів відбувається, значною мірою, за рахунок делецій, а активація протонкогенів є результатом точкових мутацій або хромосомних перебудов. За деякими оцінками, хромосомні аберації, які формуються внаслідок двониткових розривів ДНК, відіграють більш важливу роль у розвитку радіаційного канцерогенезу, ніж точкові мутації [11]. При радіаційному канцерогенезі встановлено можливість трансдукції: радіаційно-індуковані фрагменти ДНК вивільняються з пошкодженої клітини після її загибелі та вбудовуються в геном сусідньої нормальної клітини, трансформуючи її таким чином [12].

Хромосомна нестабільність є однією з найбільш показових характеристик пухлинних клітин. В деяких випадках виникнення аномалій каріотипу є непередбачуваним, вони можуть бути віддаленими наслідками злоякісної трансформації. Класичними прикладами таких аномалій є хронічний мієлогенний лейкоз і філадельфійська хромосома, укорочений варіант хромосоми 22 внаслідок реципрокної транслокації між ділянками на кінцях довгих плечей хромосом 9 і 22. Філадельфійська хромосома виявляється в лейкоцитах 90% хворих на хронічний мієлогенний лейкоз. Молекулярні дослідження показали, що протоонкоген *ABL1* з ділянки 9q з'єднується з геном *BCR* (breakpoint cluster region — ділянка накопичення точок розриву) на ділянці 22q. Експресований цим геном білок є тирозинкіназою, активність якої значно вища, ніж у нормального продукту гена *ABL1* [12].

Наступним механізмом виникнення онкогенів є ампліфікація генів — процес (і результат) утворення додаткових копій ділянок ДНК. Відмічають 5-, 10- і навіть 20-кратне збільшення кількості копій генів [12]. Ампліфіковані гени розташовуються в тандемі, внаслідок чого їх можна спостерігати на цитологічних препаратах як подвійні мікрохромосоми (double minute chromosome) [1, 13]. Це хромосоми, у яких відсутні центромери (рисunek). Під час мітозу вони випадковим чином розподіляються між дочірніми клітинами і зберігаються в клітинній популяції тільки в тому випадку, якщо забезпечують селективну перевагу для проліферації порівняно з іншими клітинами. Вважають, що деякі типи ампліфікації більшою мірою пов'язані з прогресією, ніж із ініціацією канцерогенезу [14].

Донедавна головною була парадигма, згідно з якою внаслідок дії ІВ відбуваються радіаційно-індуковані uszkodження ДНК, які реалізуються в точкові та хромосомні мутації, та спричиняють онкогенну трансформацію клітин. Отримані дані щодо механізмів радіаційного канцерогенезу дозволяють обґрунтовано проводити пошук маркерів

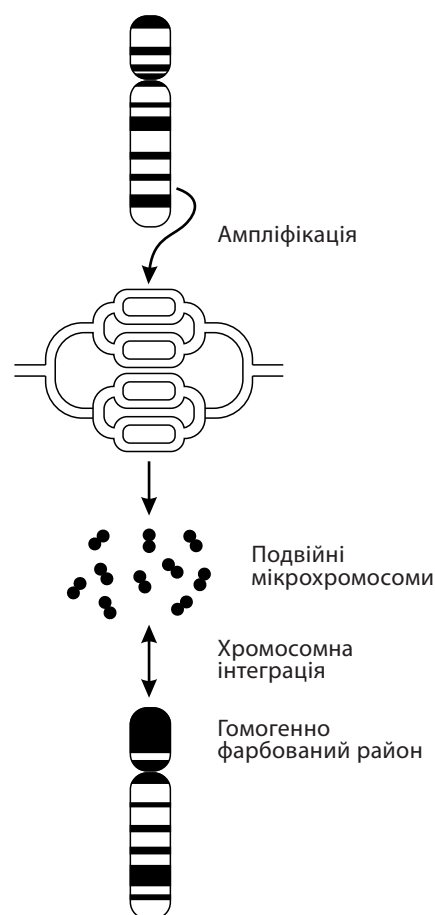


Рис. Схема утворення подвійних мікрохромосом [13]

підвищеного ризику розвитку пухлин радіаційного генезу. Особливо перспективними є онкоспецифічні ДНК-маркери, частина яких формується на ранніх доклінічних стадіях канцерогенезу. В даний час ця парадигма доповнена надзвичайно важливими даними, згідно з якими в процесі радіаційного канцерогенезу беруть участь епігенетичні механізми, спрямовані на зміну функції, а не структури генів [15–17].

ЕПІГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ РАКУ

Інтенсивне накопичення знань про епігенетичну регуляцію функціонування геному аргументує необхідність вивчення нових аспектів генотоксичної та канцерогенної дії мутагенів (зокрема іонізуючої радіації) на організм людини. Показано, що регульовані епігенетичними модифікаціями успадковані зміни можуть відігравати вирішальну роль в еволюції раку [2, 18–20]. Визнання того, що крім чотирьох основ ДНК містить 5-метилцитозин дозволило припустити, що порушення метилювання ДНК також може бути етіологічним фактором канцерогенезу [2]. Процес метилювання ДНК забезпечує структурно-функціональну організацію геному, але при цьому в генетичному коді зміни не відбуваються. На сьогодні визнають, що майже всі гени людини містять залишки метильованого

цитозину в кодуючих районах, для яких характерна непропорційна участь у виникненні мутацій. Метилювання 5-вуглецю в цитозиновому кільці збільшує частоту гідролітичного дезамінування цієї основи в ДНК. Відмічено, що механізми репарації ДНК є менш ефективними при відновленні неправильних поєднань основ ДНК, які були викликані дезамінуванням. Епігенетична модифікація ДНК не тільки підвищує рівень спонтанного мутагенезу, але також впливає на взаємодію ДНК з канцерогенами. Якщо генотоксичні канцерогени індують мутації, то епігенетичні — модулюють експресію пошкоджень ДНК, виступають в ролі ініціаторів та промоторів канцерогенезу. Клітини мають у своєму розпорядженні захисні механізми (гени-супресори, їх білкові продукти, ензими), “протидіючі канцерогени та онкогени” [4]. Однак, як і інші гени та білки, вони можуть бути схильні до мутацій, епігенетичної інактивації, генотоксичного та окислювального стресу, що, в свою чергу, збільшує канцерогенний ризик.

Значних успіхів досягнуто в описі клітинних контрольних шляхів, які є пошкодженими майже у всіх видах пухлин (табл.) [2].

Генетичні та епігенетичні аномалії здатні викликати успадковані порушення шляхів забезпечення гомеостазу за допомогою двох різних механізмів. Як було зазначено вище, має місце активація онкогенів, головним чином, внаслідок точкових мутацій, або через інактивацію генів-супресорів пухлини. Так, при ЗН часто спостерігаються мутації в сигнальному гені (онкогені) *RAS*. Ці мутації є домінантними та стимулюють виникнення раку. З іншого боку, генетичні мутації та епігенетичний сайленсинг генів-супресорів часто є рецесивними та передбачають руйнівні події в обох алельних копіях гена для повної експресії трансформованого фенотипу [2]. Ідея про

те, що в малігнізованій клітинній лінії мають бути виведені з ладу обидві копії гена-супресора, запропонована Кнудсоном у 2001 р. і широко прийнята науковою спільнотою. Прямі мутації в кодуючій послідовності, втрата частин або цілих копій генів, епігенетичний сайленсинг можуть взаємодіяти між собою та приводити ключові контрольні гени в “неробочий” стан [21].

Таким чином, існує “потенційна можливість взаємодії епігенетичних та генетичних подій, щоб спрямовувати послідовні клітинні аномалії протягом усього процесу неопластичної прогресії” [22]. Відповідно до “двоударної теорії Кнудсона” неопластична трансформація — це “складний, багатоетапний процес, що включає випадкову активацію онкогенів та/або сайленсинг генів-супресорів пухлин, які здійснюються за допомогою генетичних та епігенетичних подій” [22]. Розвитку цієї теорії слугували спостереження за дітьми зі спадковою ретинобластомою, яка на відміну від спорадичної форми, розвивається в сітківці обох очей (більше однієї пухлини на кожному оці) протягом перших років життя. Це навело на думку, що для виникнення ретинобластоми потрібні щонайменше дві мутації. Описана концепція може бути застосовна для всіх видів раку, пусковою подією виникнення яких є втрата функції гена-супресора [1]. Прикладом зв'язку між епігенетичними порушеннями та геномною нестабільністю в процесі канцерогенезу (в тому числі й радіаційного) є епігенетичне інгібування транскрипції генів, які відповідають за процеси репарації ДНК [23]. На відміну від генетичних, зміни, які були викликані епігенетичними модифікаціями, є потенційно оборотними. Це створює реальну можливість запобігти розвитку злоякісних пухлин модифікуючи епігенетичні зміни на початкових етапах канцерогенезу.

Таблиця

Ключові клітинні контрольні шляхи, які порушуються при ракових захворюваннях людини [2]

Шлях	Приклад генетичної модифікації	Приклад епігенетичної модифікації
Самозабезпеченість ростовими сигналами	Мутації в гені <i>RAS</i>	Метилювання гену <i>RASSF1A</i>
Нечутливість до антиростових сигналів	Мутації в генах рецептора <i>TGFβ</i>	Даун-регуляція рецепторів <i>TGFβ</i>
Тканинна інвазія та метастазування	Мутація в гені <i>E-Cadherin</i>	Метилювання промотора <i>E-Cadherin</i>
Необмежений реплікативний потенціал	Мутації в генах <i>p16</i> і <i>Rb</i>	Сайленсинг генів <i>p16</i> або <i>Rb</i> шляхом метилювання промотора
Підтримуваний ангиогенез		Сайленсинг гена тромбоспондина-1
Уникнення апоптозу	Мутація в гені <i>p53</i>	Метилювання гена <i>DAP</i> -кінази, <i>ASC/TMSI</i> та <i>HIC1</i>
Здатність до репарації ДНК	Мутації в генах <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i>	Метилювання <i>GSTP1</i> , <i>O6-MGMT</i> , <i>MLH1</i>
Моніторинг геномної стабільності	Мутації в гені <i>Chfr</i>	Метилювання <i>Chfr</i>
Функції убіквітування білка	Мутації в гені <i>Chfr</i>	Метилювання <i>Chfr</i>

Одним з найважливіших досягнень молекулярної біології стало відкриття гену *p53* та його білкового продукту P53. У 1992 р. ген *p53* був названий геном року, а білок P53 — молекулою 1993 року. У людини ген *p53* локалізований у довгому плечі хромосоми 17. Білок P53, який одержав назву від величини його молекулярної маси 53 кДа, складається з 393 амінокислотних залишків. Ген *p53* та його білковий продукт виконують ключову регуляторну роль, беруть участь у реалізації найважливіших біологічних процесів, таких як контроль клітинного циклу, репарація ДНК, апоптоз, мутагенез та канцерогенез.

Багатофункціональна роль білка P53 в клітині полягає в тому, що він виконує функцію “wartового геному”, забезпечує контроль за станом ДНК на всіх стадіях клітинного циклу. При виникненні пошкоджень у структурі ДНК білок P53 активує реакції, які призводять до зупинки клітинного циклу в контрольних точках (checkpoints) тобто, до G1-, S- або G2-блоків (арешт мітозів). Таким чином надається додатковий час для репарації радіаційно-ушкодженої ДНК [24]. Цей чинник є більш важливим для якості репарації, ніж для її обсягу [25, 26]. За умови неефективності репарації білок P53 включає механізми апоптозу, які призводять до елімінації дефектної клітини, запобігає мультиплікації дефектних матриць ДНК. Ген *p53* — рецесивний. Порушення його структури за рахунок множинних точкових мутацій призводить до синтезу дисфункційного білка. Інактивація *p53* при мутаціях і делеціях (з втратою алелі дикого типу) займає одну з центральних позицій у розвитку пухлин [27]. Мутації в гені *p53*, не змінюючи продукцію білка P53, роблять його функціонально неповноцінним і створюють умови для виникнення мутантних клітинних клонів, що різко збільшує ймовірність їх подальшої трансформації в пухлинні.

Головним критерієм розвитку віддалених стохастичних (канцерогенних) наслідків опромінення вважається ймовірність виникнення нерепарованих пошкоджень геному. За допомогою процесу апоптозу у багатоклітинному організмі елімінуються генетично дефектні клітини, у тому числі з мутаціями, які відповідають за злаякісну трансформацію. Встановлено, що процеси репарації (відновлення структури макромолекул) та апоптозу ефективні у різні періоди часу. Період, коли процеси репарації та апоптозу одночасно ефективні, є нетривалим. При цьому ключова роль у запобіганні та розвитку ефектів малих доз ІВ належить процесам репарації.

Радіобіологія має незаперечні експериментальні докази на користь того, що основною мішенню, яка відповідає за радіаційно-індуковану загибель клітин, є ДНК. Максимальна кількість ДНК знаходиться в хромосомах; невелика частина — у міто-

хондріях. Послідовності нуклеотидів у ДНК визначають характер генетичної інформації, а її здатність до самоподвоєння забезпечує генетичну наступність поколінь. Опромінення в дозі 2,0 Гр викликає втрату здатності до необмеженого поділу у 10–90% клітин (з урахуванням варіабельності радіочутливості клітин нормальних тканин та злаякісних новоутворень). За цієї дози опромінення в ДНК однієї клітини пошкоджуються близько 1000 основ, утворюються 2000 одониткових та 80 двониткових розривів, а також формуються 300 зшивок з білком. Ще наприкінці минулого століття [28] були проведені оригінальні дослідження щодо опромінення індивідуальних клітин α -частинками за допомогою полонієвих мікроголок. Плазматичні мембрани та цитоплазма витримували опромінення у високих дозах, яке не призводило клітини до загибелі. Загибель клітини спостерігали за умови розміщення мікроголки таким чином, що одна або дві α -частинки потрапляли в ядро.

Дефекти ДНК, які є наслідком помилкової репарації, накопичуються і спричиняють злаякісну трансформацію клітин. Критичними радіаційно-індукованими ушкодженнями, які ведуть до формування аберацій хромосом, визнано двониткові розриви ДНК. Опромінення в інтервалі малих доз викликає достовірне збільшення частоти хромосомних аберацій, що згодом може спричинити розвиток радіаційного канцерогенезу.

До радіаційно-індукованих ушкоджень ДНК відносять одониткові розриви (ОР), двониткові розриви (ДР), модифікації основ у вигляді пошкоджень або втрат, зшивки ДНК-ДНК та ДНК-білок [29].

В культурі клітин ссавців близько 70% ОР видається під час швидкої репарації за інкубації при 37°C протягом 3–5 хв, у той час, як інші ОР з'єднуються протягом 90 хв. Репарація ОР в тимocyтах, лімфоцитах та гепатоцитах, опроміненіх у складі цілісного організму, відбувається з меншою швидкістю. Поряд із репарацією ОР встановлена можливість репарації ДР ДНК. При опроміненні одна частина ДР відбувається внаслідок одночасного розриву двох ниток ДНК в одному місці, виникнення таких розривів пропорційно дозі ІВ. Утворення понад 90% таких ДР характерне для опромінення у діапазоні малих доз. Інша частина ДР утворюється внаслідок попадання двох незалежних ОР у певну ділянку ДНК; число розривів зростає пропорційно квадрату дози опромінення і притаманно впливу великих доз радіації [30].

Сьогодні визнано, що стабільність геному забезпечується ефективністю функціонування в клітині так званої системи відповіді на пошкодження ДНК (DNA damage response system, DDR). DDR — універсальна система відновлення ушкоджень геному, які виникають як внаслідок ендогенних процесів (наприклад, помилки реплікації), так і

під впливом зовнішніх стресових факторів, у т.ч. іонізуючої радіації. DDR об'єднує цілу групу тісно пов'язаних між собою сигнальних процесів, кожен з яких контролює певну ланку внутрішньоклітинного метаболізму. Система репарації включає два набори компонентів: сенсори пошкоджень ДНК та ефектори репаративних процесів. Сенсори складаються з груп білків, функцією яких є пошук пошкоджень геному. Після виявлення пошкоджень такі білки дають сигнал трьом основним ефекторним групам, які відповідають за долю опроміненої клітини. До цих груп відносять: процеси програмованої загибелі, що здійснюють вибракування пошкоджених клітин; процеси репарації ДНК, що усувають дефекти (розриви); процеси, що блокують клітинний цикл — контрольні точки.

Упаковка ДНК та компактна структура хромосом створюють проблему при здійсненні процесів репарації. Відповідні білки повинні бути представлені великою кількістю копій і мати достатню мобільність для виявлення пошкодження протягом декількох секунд або хвилин після його появи. Для забезпечення доступу білків репарації структура хроматину має змінитися, стати релаксованою.

В процесі різних типів репарації відбувається усунення пошкоджень ДНК, які були індуковані дією внутрішньо- та позаклітинних факторів (у тому числі, іонізуючої радіації) [31]. Наведемо приклади основних систем репарації.

Екзцизійна репарація основ (base excision repair — BER). Це репарація пошкодження одного нуклеотиду, пов'язана з окисненням, алкілуванням, гідролізом або дезамінуванням. При цьому пошкоджена основа розпізнається глікозилазою, видаляється, а потім заміщується в процесі репаративного синтезу за участю ДНК-лігази [32].

Екзцизійна репарація нуклеотидів (Nucleotide excision repair — NER) здійснюється на рівні 2–30 нуклеотидів [33]. Розрізняють 2 типи NER: глобальне відновлення геному (global genome repair — GGR-NER) та асоційоване з транскрипцією відновлення (transcription-coupled repair — TCR-NER).

Репарація неправильно спарених нуклеотидів (mismatch repair — MMR); виправляє помилки утворення нуклеотидних пар ДНК. Цей механізм репарації включає етапи розпізнавання, екзцизії, ресинтезу та лігажування [34].

Репарація ДР ДНК. Це найбільш критичні для клітини ушкодження, оскільки зумовлюють перебудову геному, репродуктивну загибель клітин, є ранніми передканцерогенними подіями. Значним аргументом щодо провідної ролі ДР ДНК у процесах утворення аберацій хромосом є подібність виходу ДР ДНК та аберацій хромосом залежно від лінійного перенесення енергії (ЛПЕ) випромінювань (в обох випадках спостерігається максимум в області 100–200 кеВ/мкм) та стадії клітинного

циклу. У репарації пошкоджень цього типу беруть участь два механізми — гомологічна рекомбінація (homologous recombination — HR) та з'єднання негомологічних кінців (non-homologous end joining — NHEJ) [35]. Ці механізми відрізняються між собою за властивостями генів, які кодують відповідні білки; за місцем в клітинному циклі; за швидкістю та безпомилковістю репарації. Для здійснення HR матрицею є гомологічна інтактна ДНК. Механізм HR — безпомилковий і проходить за участю кількох генів: *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2* та *XRCC3*. Відсутність цих генів або мутації в них блокують процеси HR. Поряд з названими генами в репарації беруть участь ще два сімейства генів, порушення функцій яких викликає дефекти репарації ДНК у клітинах людини: *BRCA1* та *BRCA2*.

У порівнянні з HR, репарація NHEJ, в процесі якої ДР ДНК з'єднуються без участі гомологічних послідовностей, є більш швидким, але менш точним процесом. Зазвичай нерепаровані ДР ДНК виявляються летальними через втрати ділянок хромосом у наступному мітозі, що зумовлює втрату десятків чи сотень генів. Невелика частина геномної ДНК включає кодуючі гени або регуляторні ділянки, і тому ймовірність виникнення розривів в них мала. До того ж, ці ділянки можуть виявитися неактивними (не експресуватися) та/або відігравати несуттєву роль у функціонуванні геному. NHEJ, за образним виразом [36], є “швидким і неохайним механізмом репарації”, який надає опроміненим клітинам максимальний шанс вижити.

HR відбувається в пізньому S/G2 періоді клітинного циклу, а NHEJ — у G1 періоді, а за даними [36] — у всіх періодах клітинного циклу. Оскільки NHEJ часто супроводжується скороченням кінців нуклеотидного ланцюга та іншими помилками репарації, а HR забезпечує безпомилкове відновлення двониткової ДНК, то генотоксична дія іонізуючої радіації найбільш виражена в клітинах, які в момент опромінення знаходилися в G1-періоді.

Яким чином здійснюється вибір між двома механізмами репарації ДР ДНК? Вибір механізму репарації ДР ДНК визначається кількома факторами. За версією [37] сенсорні білки конкурують за зв'язування з кінцями ДНК, що частково визначає вибір механізму репарації. Це так звана пасивна конкуренція. Існує уявлення про роль доступності матриці. Для здійснення гомологічної рекомбінації необхідна наявність гомологічної ділянки ДНК, яка знаходиться на сестринській хроматиді в S- або G2-періоді клітинного циклу.

Відомо, що клітини виявляють підвищену радіо-резистентність у пізньому S-періоді [38]. Нокаут або зниження активності генів HR знімає феномен радіостійкості у точці клітинного циклу. На підставі чого роблять висновок, що інгібування

системи NHEJ має для клітин важчі наслідки, ніж пригнічення системи HR.

Нерепаровані або неправильно репаровані ДР ДНК є тригерами подій, що призводять до формування таких біологічних ефектів, як загибель клітин, мутації, злаякісна трансформація та ін. Втрата або зміни генетичної інформації безпосередньо пов'язані зі зміною клонотенційного потенціалу соматичних клітин. Одним із основних видів наслідків впливу радіації на ДНК є структурні зміни хромосом, які візуалізуються на стадії метафази. Тому для прояву радіаційних ушкоджень геному клітина повинна зберігати здатність до поділу, тобто мати клонотенційний потенціал.

Показано, що 30–40% радіаційно-індукованих розривів ДНК у клітині викликані непрямою дією вільних радикалів — продуктів радіолізу води. Вільні радикали, які містять неспарені електрони, характеризуються надзвичайно високою реакційною здатністю та здатні дифундувати на відстань 1 нм.

Крім порушень у структурі ДНК, значна частина яких має кластерний характер деструкції з утворенням ДР, опромінення призводить до виникнення перехресних міжниткових зшивок (МНЗ). Початковою стадією репарації ДР і МНЗ є активація сигнальної аварійної мережі: індукуються системи контрольних точок клітинного циклу (G1/S, G2/M і S фази), структурні зміни хроматину, відбувається активація ферментів репарації ДНК. Вважають, що клітини ссавців не можуть забезпечувати ефективну репарацію критичних ушкоджень ДНК, які виникають під впливом малих доз іонізуючої радіації. Це зумовлено відсутністю індукції G2/M чекпоінт-арешту та наявністю обмежень доступу компонентів системи репарації ДР і МНЗ у ділянках ДНК у складі хроматину [39]. Можливо тому, репарація критичних ушкоджень ДНК, що індукуються в області малих доз радіації, є низькоефективною.

Згідно з даними [4] мутаційні ушкодження ДНК ведуть до нестабільності геному на ранніх етапах канцерогенезу. Генетична нестабільність дрейфує у напрямку прогресії онкологічного процесу та утворення нових мутацій онкогенів і генів-супресорів пухлини, які призводять до вибіркового прискорення росту клітини та клональної селекції.

Показано, що при опроміненні лімфоцитів периферичної крові людини в дозі 3,0 Гр радіаційно-індукована хромосомна нестабільність є близькою до геномної нестабільності пухлинних клітин. Описані наступні відмінності пухлинних клітин від нормальних [4]: відсутність контролю проліферації; порушення процесу контактного гальмування; порушення клітинної рухливості (хемотаксис); порушення клітинної комунікації; пошкодження цитоскелету та поверхневих компонентів клітини (білків та ін); зміни клітинно-поверхневих

проекцій; порушення глікозилювання; підвищений шеддинг плазматичних мембран; збільшення рухливості рецепторів; підвищення чутливості до аглютинуючих лектинів; зменшення кількості мітохондрій; зміни вмісту та секреції ензимів; збільшення гістологічної гетерогенності (стазафілія) цитоплазми, ядерний плейоморфізм; присутність активованих продуктів онкогенезу; підвищення частоти аберацій хромосом та інші.

Опромінення індукує виникнення більш широкого спектру генетичних ушкоджень порівняно з дією хімічних агентів. В порівнянні з рідкоіонізуючим, щільноіонізуюче випромінювання спричинює більший питомий вихід ДР ДНК, які важко репаруються, збільшуючи тим самим кількість трансформованих клітин з різними, в тому числі і онкогенними, потенціями. Тому, щільноіонізуюче випромінювання характеризують як більш сильний ініціатор і промотор радіогенного раку [3, 40].

Радіаційно-індуковані ушкодження генетичного матеріалу клітини є провідною причиною її репродуктивної загибелі та появи порушень, що успадковуються. Особливо це виявляється при опроміненні у високих дозах і при великій потужності ІВ, коли репаративних можливостей клітини недостатньо для усунення великого обсягу пошкоджень ДНК. Зі зниженням потужності дози значущість генетичних ушкоджень знижується завдяки процесам репарації, починають переважувати ушкодження мембранних структур, які виконують важливу функцію у підтримці функціонування та життєздатності клітини.

Збільшення потужності та величини дози (до певних меж) призводить до зниження промоторної та підвищення ініціюючої функції опромінення у розвитку радіаційного канцерогенезу.

Відносно нещодавно у науковій літературі з'явився термін “мітотична катастрофа” (МК), який використовують для позначення типу клітинної загибелі внаслідок аберантних мітозів [36]. Припускають, що ця форма загибелі притаманна клітинам, які вступають у мітоз з множинними хромосомними аберациями різного типу (внаслідок неповної чи хибної репарації радіаційно-індукованих ушкоджень ДНК). Загибель клітин відбувається внаслідок втрати здатності до реплікації, неправильної сегрегації хромосом, втрати генетичного матеріалу і залежить від типу радіаційно-індукованих аберацій хромосом. МК може також призводити до злиття клітин, поліплоїдії, втрати здатності до цитокінезу, апоптозу, старіння, аутофагії, некрозу, тобто реалізовувати різні форми загибелі клітин після опромінення. У цій ситуації активація програми клітинної загибелі викликана не первинними пошкодженнями ДНК, які були присутні до мітозу, а спробою клітин вступити в мітоз [41].

МК запобігає активації контрольних точок під час G2-періоду та мітозу. У G2-періоді існують дві додаткові контрольні точки: рання контрольна точка — активується при опроміненні в G2-періоді за відносно невеликих доз; контрольна точка в пізньому G2-періоді — забезпечує більш тривалий G2-блок і функціонує при попередньому опроміненні клітин (в G1- або S-періодах). Цей блок є додозалежним і після опромінення клітин у високих дозах може тривати досить довго [38]. Останнім часом, як зазначено вище, активацію контрольних точок пов'язують із супресорами пухлинного росту, функціонування яких порушується під час індукції проліферації під впливом онкогенів.

Генетична схильність до виникнення радіаційно-індукованих ушкоджень у поєднанні зі зниженим репаративним потенціалом клітин, порушеннями регуляції клітинного циклу, реактивності організму, а також відхиленнями у показниках клітинного та гуморального імунітету сприяє підвищенню канцерогенного ризику за оцінками [42] приблизно в 10 разів.

Оцінка ризику розвитку радіогенного раку в реальних екологічних умовах пов'язана зі значними складнощами, які зумовлені багатостадійністю канцерогенезу та впливом додаткових факторів на опромінений геном клітини. Ініційовані радіацією сублетальні та потенційно летальні ушкодження зберігаються в клітині тривалий час аж до подальшої дії промотору [43]. В якості останнього можуть виступати агенти нерадіаційної природи. Розвиток радіаційно-індукованих пухлин залежить від дози опромінення та її розподілу у часі — потужності дози. Вплив фактору потужності дози пов'язаний з інтенсивністю процесів репарації ДНК, особливо при фракціонованому режимі опромінення. Частота канцерогенних ефектів різко знижується при опроміненні з низькою потужністю дози (до 15 мГр/хв).

Проблема радіогенного раку значною мірою полягає у розумінні механізмів дії малих доз радіації на геном, тканини, органи та організм людини загалом. Пильну увагу до цієї проблеми зумовлено тим, що, по-перше, ефекти малих доз ІВ є промотором канцерогенезу [43]; по-друге, вплив радіації на процеси онкогенезу в діапазоні малих доз може бути більшим на одиницю дози порівняно з ефектами великих доз. Це пояснюють тим, що в першому випадку загибель клітин є менш вираженою, і тому процеси репарації не стимулюються; індукована нестабільність геному змінює чутливість опромінених клітин до дії інших ушкоджуючих факторів.

Класичне мікродозиметричне визначення “малої дози” ІВ — це доза, при дії якої на один чутливий об'єм клітини в середньому припадає один іонізуючий трек. Аналіз мікродозиметричних да-

них показав, що для мікрооб'єктів з діаметром 8 мкм (що відповідає діаметру ядер лімфоцитів людини) — це доза одиночної події, яка залежить від енергії частки та знаходиться в інтервалі кількох мГр. Дефініція “малої дози” жорстко прив'язана до поняття “чутливий обсяг”. Якщо за чутливий обсяг приймати клітинне ядро, то доза, яка припадає на один акт енергопоглинання при дії рідкоіонізуючого випромінювання, становитиме 0,2–0,3 сГр; якщо ж за мету вважати ДНК, що становить в еукаріотичних клітинах 1–2%, то за даними [44] ці дози знаходяться в діапазоні 20–30 сГр.

На VI Греївській конференції, присвяченій теоретичним та практичним аспектам проблеми життєдіяльності опромінених клітин, світовими науковими авторитетами визнано малими дози 2,0–2,5 Гр. Це дози, які найчастіше використовують в радіаційній онкології [45].

Найбільш репрезентативна інформація отримана щодо частоти аберацій хромосом, які індукуються в лімфоцитах периферичної крові людини під впливом опромінення в малих дозах. Унікальне поєднання властивостей закономірно висунуло лімфоцити на перше місце серед всіх тест-систем, призначених для оцінки генетичних ефектів малих доз радіації. Саме на цьому об'єкті нами виконані найбільш масштабні дослідження залежності “доза—ефект” та виділено дві ділянки, в межах яких ця залежність відхиляється від очікуваної лінійної: опромінення в дозах нижче 5,0 сГр та в діапазоні 10–50 сГр [46].

На даний час активно обговорюється проблема канцерогенних ефектів малих доз опромінення, у тому числі молекулярні механізми реакцій на опромінення у високих та низьких дозах. Визначилися групи вчених, які дотримуються різних, інколи й протилежних, поглядів на дану проблему. Одні вчені керуються лінійною безпороговою концепцією, згідно з якою скільки завгодно мале перевищення природного радіаційного фону може супроводжуватися виникненням додаткових мутаційних змін із можливою злоякісною трансформацією клітин [47]. Ця концепція полягає у визнанні значущості навіть одиночної події — іонізації молекул ДНК, але не враховує репаративних можливостей як самої молекули, так і структур вищої організації. Інші дослідники визнають явище гормезису, тобто існування позитивної дії малих доз радіації, однією з причин якого вважають відмінність механізмів передачі енергії ІВ біологічним системам при опроміненні у великих та малих дозах. Якщо для біологічних ефектів, що виникають при дії великих доз, провідним початковим процесом пошкоджуючого впливу радіації є іонізація молекул, то для ефектів, що індукуються малими дозами і потужністю, провідне значення набуває збудження молекул, яке не руйнує їх структуру

[48]. І, нарешті, дослідники третьої групи попереджають про підвищену канцерогенну небезпеку опромінення у малих дозах. На основі аналізу даних літератури та власних досліджень зупинимося на обговоренні останньої точки зору докладніше, оскільки вона характеризує найнесприятливіші наслідки вихідної події, відображаючи найбільш консервативну оцінку ефекту малих доз. Виконані нами радіаційно-епідеміологічні та цитогенетичні дослідження із залученням вибірки учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (понад 17 тис. осіб) показали, що “малі дози поглиненої іонізуючої радіації є статистично значущими факторами ризику виникнення ЗН, а збереження залежності маркерів у соматичних клітинах опромінених осіб із ЗН у віддалені терміни після Чорнобильської аварії підтверджує радіогенний характер цих захворювань” [49]. Справедливо відзначити, що й нині проблема радіаційного канцерогенезу, як стохастичного ефекту впливу малих доз опромінення, залишається дискусійною.

Однією з проблем, які пов’язані з етіологією променевого канцерогенезу, є радіаційно-індукована нестабільність геному (РІНГ). РІНГ належить до “нецільових”, відстрочених ефектів ІВ та асоційована з підвищеним рівнем характерних для розвитку злоякісного фенотипу генетичних змін у нащадків опромінених клітин. Одним з основних фенотипічних проявів РІНГ та злоякісної трансформації клітин є хромосомна нестабільність. Аберації хроматидного типу з великою ймовірністю зберігаються у ряді поколінь опромінених клітин [50].

Підвищення рівня хромосомних аберацій, які реєструють в лімфоцитах периферичної крові опромінених осіб, може бути обумовлене наступними процесами: прямим попаданням кванта або частинки ІВ в геном (ядро) лімфоцита, який циркулює в кров’яному руслі на стадії G0; надходженням в периферичну кров певної частки аберантних клітин з опромінених стовбурових попередників; індукцією хромосомної нестабільності у нащадків опромінених клітин [51].

В умовах тривалого низькоінтенсивного опромінення до спонтанних пошкоджень у матричних похідних ДНК (які виникають під час процесів реплікації, транскрипції, трансляції, сегрегації дочірніх структур) у клітинах, що проліферують, додаються радіаційно-індуковані пошкодження. Нерепаровані пошкодження або реалізуються в розриви ДНК/хромосом, мутації генів/хромосом, або зберігаються тривалий час у вигляді потенційних пошкоджень, які можуть слугувати вихідним матеріалом для індукції РІНГ.

У соматичних клітинах ліквідаторів, які зазнали опромінення в діапазоні доз до 0,25 Гр, через 10 років виявлено підвищену частоту мутацій, яку пов’язують з розвитком РІНГ [52].

Встановлено, що РІНГ є ефектом впливу випромінювань у малих дозах, наслідки якого можуть виявлятися через 50 і більше клітинних генерацій при дії доз менш ніж 50 мЗв для рідко-іонізуючих випромінювань та 10 мЗв — для щільно-іонізуючих [53]. Дослідження залежності “доза-ефект” для індукції РІНГ свідчить про насичення ефекту при опроміненні в діапазоні низьких доз.

Одним із важливих механізмів РІНГ є феномен “bystander effect” (ефект свідка), при якому в неопромінених клітинах, розташованих у безпосередній близькості до опромінених, можуть виникати порушення, подібні до радіаційно-індукованих [54]. На відміну від опромінених клітин, мутації в яких представлені делеціями генів, у клітинах-свідках виникають переважно точкові мутації. “Bystander effect” відіграє важливу роль у реалізації віддалених радіаційно-індукованих канцерогенних ефектів та підвищує канцерогенний ризик при дії малих доз радіації [54].

При опроміненні в малих дозах *in vitro* і *in vivo* “bystander effect” обмежений зоною опромінення, тобто формується в межах опромінюваного обсягу, а при дії високих доз ІВ продукуються кластогенні фактори потрапляють у кровотік і, таким чином, обумовлюють дистанційне ураження тканин [55]. Таким чином, результати поглиблених досліджень наукомісткої проблеми РІНГ вказують на її ключову роль у розвитку радіаційного канцерогенезу [56, 57].

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Визначальну роль в ініціації радіаційного канцерогенезу відіграє нестабільність геному. На відміну від генетичних, зміни, які обумовлені епігенетичними модифікаціями, є потенційно оборотними. Збільшення потужності та величини дози ІВ призводить до зниження промоторної та підвищення ініціюючої функції опромінення у розвитку радіаційного канцерогенезу. Малі дози поглиненої радіації є статистично значущими чинниками ризику раку. Збереження залежності “доза-ефект” для променевих хромосомних маркерів у крові “ліквідаторів” із онкологічною патологією у віддалені терміни після Чорнобильської аварії підтверджує радіогенний характер цих захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. McConkey EH. The human genome. M: Tekhnosfera, 2008. 288 p.
2. Epigenetics. Ellis SD, Jenuwein T, Reinberg D (eds). M: Tekhnosfera, 2013. 496 p.
3. Domina EA, Barilyak IR. Genetic bases of cancer. Problemi ekologichnoi ta medichnoi genetiki i klinichnoi imunologii, 2009; 1–2 (88–89): 6–73.
4. Grinevich YuA, Baraboy VA. Neoformational process and stress pathology. K: Logos, 2010. 156 p.
5. Biological effects at low radiation doses. Annex G. In: Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 Re-

- port to the General Assembly, with Scientific Annexes. II. Effects. New York: UN, 2000: 75–144.
6. **Draper HH.** Antioxidants and cancer. *J Agric Food Chem* 1984; **32**: 433–6.
 7. **Chauveinc L, Gaboriaux G, Dutrillaux AM, et al.** Radiation-induced malignant tumors: a specific cytogenetic profile? *Radioprotection* 1997; **32** (1): 1249–50.
 8. **Jakson AL, Loeb LA.** The mutation rate and cancer. *Genetics* 1998; **148**: 1483–90.
 9. **Christians FC, Newcomb TG, Loeb LA.** Potential sources of multiple mutations in human cancers. *Prev Med* 1995; **24** (4): 329–32. doi: 10.1006/pmed.1995.1054.
 10. **Hoffman J.** Chernobyl accident: radiation consequences for present and future generations. Minsk: Vysshaya shkola, 1994. 574 p.
 11. **Sevankaev AV, Shavrova TG, Potetnya OI.** Comparative study of structural and gene somatic mutations in employees of nuclear-chemical enterprises. I. Study of unstable and stable chromosome aberrations. *Radiats Biol Radioekol* 2005; **45** (2): 149–61. (in Russian).
 12. **Druzina MO, Domina EA, Lipska AI.** Radiation carcinogenesis. In: *Onkolojiya. Lektsiyi. Chekhun VF (eds). K: Zdorov'ya Ukrainy, 2010: 53–66.* (in Ukrainian).
 13. **Domina EA, Pilinskaya MA, Petunin YuI, Klyushin DA.** Radiation cytogenetics. K: Zdorov'ya, 2009. 368 p. (in Ukrainian).
 14. **Zavelevich MP.** Oncogenes, tumor suppressor genes and genome stability genes. In: *Onkolojiya. Lektsiyi. Chekhun VF (eds). K: Zdorov'ya Ukrainy, 2010: 134–51.* (in Ukrainian).
 15. **Spandidos DA.** Oncogenes and tumor suppressor genes as paradigms in oncogenesis. *J BUON* 2007; **12** (1): 9–12.
 16. **Sallmyr A, Fan J, Rassool FV.** Genomic instability in myeloid malignancies: increased reactive oxygen species (ROS), DNA double strand breaks (DSBs) and error-prone repair. *Cancer Lett* 2008; **270** (1): 1–9.
 17. **Gronbaek K, Hother C, Jones PA.** Epigenetic changes in cancer. *APMIS* 2007; **115** (10): 1039–59. doi: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_636.xml.x.
 18. **Merrifield M, Kovalchuk O.** Epigenetics in radiation biology: a new research frontier. *Front Genet* 2013; **4** (40): 1–16. doi: 10.3389/fgene.2013.00040. eCollection 2013.
 19. **Jones PA, Baylin SB.** The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; **3** (6): 415–28. doi: 10.1038/nrg816.
 20. **Herman JG, Baylin SB.** Mechanisms of disease: gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med* 2003; **349** (21): 2049–54. doi: 10.1056/NEJMra023075.
 21. **Knudson AG.** Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; **1**: 157–62. doi: 10.1038/35101031.
 22. **Feinberg AP, Tycko B.** The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 2004; **4** (2): 143–53. doi: 10.1038/nrc1279.
 23. **Pogribnyi IP, Shpylyova SI, Chehun VF.** The role of epigenetic processes in the norm and development of tumor disease. In: *Onkolojiya. Lektsiyi. Chekhun VF (eds). K: Zdorov'ya Ukrainy, 2010: 152–65.* (in Ukrainian).
 24. **Renton A, Llanos S, Lu X.** Hypoxia induced p53 through a pathway distinct from DNA-damaging and stress-inducing agents. *Carcinogenesis* 2003; **24** (7): 1177–82. doi: 10.1093/carcin/bgg044.
 25. **Kastan MB, Bartek J.** Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature* 2004; **432** (7015): 316–23. doi: 10.1038/nature03097.
 26. **Lieber MR.** The mechanism of human nonhomologous DNA end joining. *J Biol Chem* 2008; **283** (1): 1–35. doi: 10.1074/jbc.R700039200.
 27. **Pfeifer GP, Holmquist GP.** Mutagenesis of the p53 gene. *Biochem Biophys Acta* 1997; **1333** (1): M1–8. doi: 10.1016/s0304-419x(97)00004-8.
 28. **Warters RL, Hofer KG.** Radionuclide toxicity in cultured mammalian cells. Elucidation of the primary site for radiation-induced division delay. *Radiat Res* 1977; **69**: 348–58.
 29. **Tsai AG., Lieber MR.** Mechanisms of chromosomal rearrangement in human genome. *BMC Genomics* 2010; **11** (1): S1. doi: 10.1186/1471-2164-11-S1-S1.
 30. **Yarmonenko SP, Vaynson AA.** Radiobiologiya cheloveka i zhivotnykh. M: Vysshaya shkola, 2004. 549 p. (in Russian).
 31. **Budzowska M, Kanaar R.** Mechanisms of dealing with DNA damage-induced replication problems. *Cell Biochem. Biophys* 2009; **53** (1): 17–31. doi: 10.1007/s12013-008-9039-y.
 32. **Maynard S, Schurman SY, Harboe C, et al.** Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis* 2009; **30** (1): 2–10. doi: 10.1093/carcin/bgn250.
 33. **Cramer P, Verhoeven EE, Filon AR, et al.** Damage in Cockayne Syndrome. *Cells Radiat Res* 2011; **175** (4): 432–43.
 34. **Martin LM, Marples B, Coffey M, et al.** DNA mismatch repair and the damage response to ionizing radiation: making sense of apparently conflicting data. *Cancer Treat Rev* 2010; **36** (7): 518–27. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.03.008.
 35. **Lieber MR.** The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Ann Rev Biochem* 2010; **79** (1): 181–211. doi: 10.1146/annurev.biochem.052308.093131.
 36. **Dzhoyner MS, Kogel' OD.** Osnovy klinicheskoy radiobiologii. M: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2013. 600 p. (in Russian).
 37. **Brugmans L, Kanaar R, Essers J.** Analysis of DNA double-strand break repair pathways in mice. *Mutat Res* 2007; **614** (1–2): 95–108. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2006.01.022.
 38. **Hrynevych YuA, Demyna EA.** Immune and cytogenetic effects of densely and rarely ionizing radiation. K: "Avicenna", 2021. 384 p. (in Ukrainian).
 39. **Gaziev AI.** Low efficiency of repair of critical damaged DNA caused by small doses of radiation. *Radiats Biol Radioecol* 2011; **51** (5): 512–29. (in Russian)
 40. **Domina EA, Druzhyna MO, Ryabchenko NM.** Indyvidual'na radiochutlyvist' lyudyny. K: Logos, 2006. 126 p. (in Ukrainian).
 41. **Chu K, Teele N, Dewey W, et al.** Computerized video time lapse study of cell cycle delay and arrest, mitotic catastrophe, apoptosis and clonogenic survival in irradiated: 14-3-3 sigma and CDKNIA (p21) knock out cell lines. *Radiat Res* 2004; **162** (3): 270–86. doi: 10.1667/rr3221.
 42. **Streffer C.** Genetische predisposition und strahlen empfindlichkeit bei normalen gewebe. *Strahlenther Oncol* 1997; **173**: 462–8.
 43. **Domina EA.** Radiogennyy rak: epidemiologiya i pervichnaya profilaktika. K: Naukova dumka, 2016. 196 p. (in Ukrainian).
 44. **Burkart W, Heusser P, Vijlaxmi H.** Microdosimetric constraints on specific adaptation mechanisms to reduce DNA damage caused by ionizing radiation. *Radiat Protect Dosim* 1990; **31** (1–4): 269–74. <https://doi.org/10.1093/rpd/31.1-4.269>
 45. **Ivankova VS, Domina EA.** Problemy radiorezistentnosti opukholey v radiatsionnoy onkologii. K: Zdorov'ya, 2012. 192 p. (in Ukrainian).
 46. **Domina EA.** The dependence of dose-effects in human radiation cytogenetics. *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology* 2019; **24**: 235–49.

47. Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. II. Effects. New York: UN, 2000. 7566 p.
48. **Kuzin AM.** Idei radiatsionnogo gormezisa v atomnom veke. M: Nauka, 1995. 158 p. (in Russian).
49. **Domina EA, Barilyak IR.** Medical and genetic consequences of radiation catastrophes. Tsitol Genet 2010; **44** (3): 186–93. (in Ukrainian).
50. **Watson G, Pocock D, Papwort D, et al.** *In vivo* chromosomal instability and transmissible aberrations in the progeny of haemopoietic stem cells induced by high- and low-LET radiations. Int J Radiat Biol 2001; **77** (4): 409–17. doi: 10.1080/09553000010028476.
51. **Suskov II.** The problem of induced genomic instability as the basis for increased morbidity in children exposed to low-intensity radiation in low doses. Radiats Biol Radioecol 2006; **46** (2): 165–77. (in Russian)
52. **Ryabchenko N, Domina E.** Radiation induced instability of human genome. Problems of radiation medicine and radiobiology 2014; **19**: 48–58.
53. **Barber C, Hickenbotham L, Hatch T, et al.** Radiation-induced transgenerational alterations in genome stability and DNA damage. Oncogene 2006; **25** (56): 7336–42. doi: 10.1038/sj.onc.1209723.
54. **Wright EG.** Commentary on radiation-induced bystander effects. Human Exp Tox 2004; **23** (2): 91–4. doi: 10.1191/0960327104ht4240a.
55. **Koturbash I, Loree J, Kutanzi K, et al.** *In vivo* bystander effect: cranial X-irradiation leads to elevation DNA damage, altered cell. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; **70** (2): 554–62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.039.
56. **Domina E.** The specificities of radiation carcinogenesis. J Science (Lyon) 2020; **1** (11): 8–12.
57. **Chekhun VF, Domina EA.** Modern view on the stochastic effects of ionizing radiation. Oncology 2022; **24** (1): 5–10. (in Ukrainian).

MODERN VIEW OF THE PROBLEM OF RADIATION CARCINOGENESIS

Domina E.A.

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. Genetic and epigenetic determinants of radiation carcinogenesis are presented. Unlike genetic ones, changes arising from epigenetic modifications are potentially reversible. An increase in the power and dose of ionizing radiation leads to a decrease in the promoter and an increase in the initiating function of radiation in the development of radiation carcinogenesis. The problem of radiation carcinogenesis consists in understanding the mechanisms of action of radiation in small doses on the human genome. Small doses of absorbed radiation are statistically significant factors of increased risk of cancer. Preservation of the dose-effect relationship for radiochromosomal markers in the blood of liquidators

with oncological pathology in the long term after the Chernobyl accident confirms the radiogenic nature of these diseases. Processes of various types of repair that eliminate radiation-induced DNA damage are discussed. The formation of the “bystander effect”, which is an important mechanism of radiation-induced instability of the genome, increases the carcinogenic risk in the area of action of small doses of ionizing radiation.

Keywords: radiation carcinogenesis, genome instability, chromosomes, DNA, radiation, small doses, reparation

Адреса для листування:

Дьоміна Е.А.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
E-mail: edjomina@ukr.net

Одержано: 05.06.2023