

В.Г. Веклич,
<https://orcid.org/0009-0003-2416-1634>

Ю.В. Думанський,
<http://orcid.org/0000-0003-2293-0869>

В.В. Сарнацька,
<https://orcid.org/0009-0001-5532-4905>

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

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2026.01.005>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ КАНЦЕРОГЕННИХ ПРОДУКТІВ РОЗПАДУ АМОНІЙНИХ СПОЛУК

У статті узагальнено сучасні уявлення про молекулярно-генетичні та метаболічні ефекти канцерогенно небезпечних продуктів розпаду амоній-вмісних і нітроорганічних речовин в умовах забруднення довкілля, зумовленого техногенними чинниками та воєнними діями. Показано, що детонація й постдетонаційна деградація високоенергетичних матеріалів супроводжуються утворенням оксидів азоту, нітритів, нітратів та вторинних N-нітрозосполук, які здатні тривалий час персистувати в ґрунті, воді та повітрі й формувати хронічну низькодозову експозицію населення. Проаналізовано основні маршрути надходження цих сполук в організм, особливості їх токсикокінетики, а також механізми включення екзогенного пулу азотовмісних дериватів у ендогенні NO-залежні сигнальні мережі. Особливу увагу приділено синергії реактивних форм азоту й кисню, формуванню нітрозативно-окисативного стресу, утворенню пероксинітриту, індукції ДНК-ушкоджень, геномної нестабільності, епігенетичних змін і метаболічної дезадаптації клітин. Обґрунтовано, що вторинне нітрозування є ключовим механістичним містком між екологічною контамінацією вибуховими дериватами та їх потенційною канцерогенністю. Зроблено висновок, що хронічна експозиція продуктів розпаду амонійних вибухових сполук може розглядатися як важливий фактор довготривалого біомедичного ризику, який потребує подальших міждисциплінарних досліджень на стику молекулярної токсикології, екології та експериментальної онкології.

Ключові слова: амонійвмісні речовини; оксиди азоту; нітрити; нітрати; N-нітрозосполуки; нітрозативно-окисативний стрес; геномна нестабільність; епігенетичні зміни; канцерогенез.

Інтенсифікація техногенного навантаження, пов'язаного з виробництвом, транспортуванням, зберіганням і застосуванням високоенергетичних матеріалів, зумовлює формування специфічного класу комбінованих екологічних ризиків, що характеризуються забрудненням довкілля продуктами детонації та постдетонаційної деградації вибухових речовин. У структурі таких забруднювачів провідне місце належить не лише вихідним вибуховим сполукам, але й їх трансформаційним дериватам, зокрема оксидам азоту (NO_x), нітриту та нітрат-іонам, які формують стійкий геохімічний пул азоту в ґрунтово-водних системах і здатні тривало циркулювати в біосфері.

Актуалізація зазначеної проблематики істотно посилилася внаслідок повномасштабної війни на

території України, що супроводжується масованим застосуванням артилерійських, авіаційних, ракетних і мінно-вибухових засобів ураження. Інтенсивні бойові дії призводять до накопичення у довкіллі значних обсягів залишків вибухових речовин, продуктів їх горіння, а також фрагментів боєприпасів, що нерозірвалися, які виступають джерелом пролонгованого вивільнення токсичних речовин. Внаслідок формується просторово розгалужена система вторинного забруднення ґрунтів, поверхневих і підземних вод, атмосферного повітря та біоти, що має не лише екотоксикологічні, але й біомедичні наслідки, включно з потенційним внеском у довготривалі ризики розвитку онкопатології (насамперед через хронічну експозицію азотовмісних дериватів).

Ц и т у в а н н я: Веклич В.Г., Думанський Ю.В., Сарнацька В.В. Молекулярно-генетичні та метаболічні ефекти канцерогенних продуктів розпаду амонійних сполук. Онкологія. 2026. 28, № 1. С. 5–16. <https://doi.org/10.15407/oncology.2026.01.005>

© РН “Akademperiodyka” of the NAS of Ukraine, 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

ТИПИ НІТРОВМІСНИХ ВИБУХОВИХ РЕЧОВИН ТА ШЛЯХИ ЇХ НАДХОДЖЕННЯ В ОРГАНІЗМ

Нітровмісні вибухові речовини (НВР) формують основу сучасних промислових і військових високоенергетичних матеріалів, визначаючи не лише фізико-хімічні параметри детонації, але й подальшу екологічну та токсикологічну долю продуктів їх трансформації. До числа ключових нітраміних компонентів належить гексагідро-1,3,5-тринітро-1,3,5-триазин (*hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine, RDX*), який є синтетичною НВР, що не має природного розповсюдження та широко використовується у виробництві боєприпасів і пластичних вибухових речовин (ПВР), зокрема С-4, який містить близько 91% RDX [1]. Композиційні системи на його основі підтверджують домінуючу роль цієї сполуки у військових матеріалах [2]. RDX може потрапляти у навколишнє середовище внаслідок процесів виробництва, утилізації вибухових матеріалів, витоків на військових об'єктах, а також при спалюванні або неправильному захороненні відходів, що призводить до контамінації повітря, води та ґрунту [1].

Серед синтетичних НВР чільне місце сьогодні посідає 2,4,6-тринітротолуол (*2,4,6-trinitrotoluene, TNT*). TNT не має природних аналогів і широко застосовується у виробництві боєприпасів, детонаторів [3, 4]. Проміжні нітроароматичні сполуки включають також нітробензол, який використовується у виробництві вибухових речовин та барвників [5]. Основні шляхи забруднення навколишнього середовища для TNT та RDX є однаковими. Ці дані свідчать про багатокомпонентний характер контамінації довкілля, при якому поєднуються локальні (точкові) та дифузні джерела забруднення.

До класу циклічних нітрамінів належить циклотетраметилентетранітрамін (*cyclotetramethylenetetranitramine, HMX*), синтетична вибухова речовина класу нітрамінів, яку отримують шляхом нітрування гексаміну з використанням амонійної селітри та нітратної кислоти. При цьому HMX характеризується високою термічною стабільністю та здатністю до вибухового розкладу при високих температурах, що обумовлює його використання у ракетному паливі, ПВР та військових боєприпасів [6].

Високоенергетичні органічні нітрати представлені пентаеритритолу тетранітратом (*pentaerythritol tetranitrate, PETN*), який є потужною вибуховою речовиною та використовується у виробництві детонаторів, детонуючих шнурів та ПВР. У чистому вигляді PETN дуже чутливий до механічного впливу, тому в промисловості його застосовують у сумішах із нітроцелюлозою або синтетичним каучуком. PETN є однією з найбільш енергоємних вибухових речовин та разом із HMX входить

до складу пластичних вибухових матеріалів типу Semtex, що характеризуються високою швидкістю детонації та стабільністю під час зберігання. Внаслідок низької розчинності PETN має обмежену міграцію в підземні води, проте може тривалий час зберігатися в ґрунті у місцях виробництва, зберігання або утилізації вибухових матеріалів. Дослідження з використанням мікроорганізмів, виділених із води та мулу річок, показали, що PETN здатний піддаватися біодеградації, проте швидкість цього процесу є низькою і не запобігає накопиченню речовини у навколишньому середовищі. Таким чином, низька швидкість біотрансформації сприяє пролонгованій персистенції сполуки у ґрунтово-водних екосистемах [7].

До групи органічних нітросполук включають також *нітрогліцерин*, який широко використовується у виробництві вибухових матеріалів (зокрема, динаміту), а також входить до складу деяких лікарських засобів. Нітрогліцерин отримують шляхом нітрування гліцеролу сумішшю концентрованої азотної та сірчаної кислот, внаслідок чого утворюється високочутлива до механічного впливу вибухова речовина. Нітрогліцерин потрапляє у навколишнє середовище під час процесів виробництва, утилізації боєприпасів, витоків на військових об'єктах, при порушенні умов зберігання або транспортування. Через високу реакційну здатність він зазвичай не накопичується у великій кількості у природному середовищі, однак локальні зони підвищеної концентрації токсичних речовин можливі у безпосередній близькості до місць виробництва або використання [8].

Окрему групу становлять *амонійовмісні композиції*. Ці речовини широко використовують в якості компонентів вибухових сумішей, зокрема у складі промислових вибухових речовин типу ANFO, що складаються з аміачної селітри та палива [9]. Саме амонійно-нітратні композиції забезпечують масовий внесок у формування азотвмісного техногенного пулу після детонації.

Слід зазначити, що фізичний аспект вибуху визначає характер хімічної трансформації. Вибухова хвиля має теплову дію, створює високошвидкісний надлишковий тиск, токсичні гази та інші фізичні фактори, які можуть діяти як окремо, так і в поєднанні, викликаючи складні ушкодження тканин [10]. Під час детонації вибухових речовин утворюється значна кількість газоподібних продуктів, серед яких *оксиди азоту* (NO_x), оксид вуглецю та інші реакційно здатні сполуки, що можуть брати участь у подальших хімічних перетвореннях [11]. Первинний газовий пул NO_x трансформується у розчинні неорганічні форми азоту, що характеризуються високою мобільністю та здатністю до широкого просторового поширення у водному середовищі та в ґрунті [12–15]. Міграційні властивості азотвмісних дериватів мають принципове

значення. Критичним етапом є участь нітрит-іонів у реакціях нітрузування. У середовищі, насиченому органічними залишками, продуктами горіння, амінами та амідами, формуються умови для утворення N-нітрозосполук. Внаслідок чого формується вторинний пул реакційноздатних агентів, які беруть участь у процесах окиснення, нітрузування та формування вторинних токсичних продуктів [16]. З позицій молекулярної токсикології вторинні нітрозосполуки здатні індукувати ДНК-аддукцію, алкілювання нуклеофільних центрів, геномну нестабільність, активувати сигнальні шляхи оксидативно-нітрозативного стресу [11–13].

Тобто, детонаційні та постдетонаційні трансформації в цілому створюють передумови для процесів канцерогенезу. Амонійвмісні та нітроорганічні вибухові речовини складають не лише первинне джерело техногенного навантаження, але й запускають каскад постдетонаційних перетворень ($\text{NO}_x \rightarrow \text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- \rightarrow$ вторинне нітрузування $\rightarrow$ N-нітрозосполуки), що визначає їхню тривалу екологічну й молекулярно-токсикологічну значущість, а також потенційну канцерогенність [17]. Вторинне нітрузування в сучасних умовах техногенного навантаження є ключовим механістичним містком між екологічною контамінацією амонійвмісними вибуховими речовинами та потенційними молекулярно-генетичними ефектами в немалігнізованих і пухлинних клітинах різного гістогенезу. Сформований пул азотовмісних дериватів та вторинних N-нітрозосполук набуває біомедичного значення насамперед через формування реальних шляхів тривалої експозиції. На відміну від гострих інгаляційних впливів у зоні вибуху, значущим для населення є хронічний контакт із контамінованим довкіллям, що призводить до тривалого надходження токсичних речовин в організм. Формування екологічного ризику зумовлене не лише актом детонації як таким, але й повним технологічним циклом виробництва, транспортування, зберігання та утилізації вибухових матеріалів [18]. Додаткові техногенні фактори включають професійну експозицію, оскільки професійна діяльність, що пов'язана з обробкою металів, використанням зварювальних матеріалів та виробничих порошоків, може призводити до накопичення потенційно токсичних елементів (зокрема Pb, Cd, Cu, Ni, Mn та Sn) [14]. Поєднання військових та техногенних джерел НВР формує тривале багатофакторне хімічне навантаження на екосистеми та населення в зоні бойових дій, що формує передумови для реалізації молекулярно-генетичних і метаболічних ефектів у клітинах різного гістогенезу.

Токсикокінетичні характеристики НВР значною мірою визначають їх біодоступність та патогенетичний ефект. Біомедично значущий вплив залишків вибухових речовин на людину фор-

мується за допомогою таких носіїв, як ґрунт, пил, аерозолі, поверхневі та підземні води; шляхами їх надходження в організм є інгаляційний, пероральний та дермальний. Зокрема, для RDX, TNT, нітробензолу, нітрогліцерину характерні комбіновані шляхи надходження. Ці речовини потрапляють до організму людини інгаляційним шляхом (через забруднене повітря чи пил), перорально (з контамінованою водою чи їжею) або через прямий контакт речовини зі шкірою під час роботи з вибуховими матеріалами [1–4, 8, 12]. Найбільший ризик надходження нітроароматичних вибухових сполук виникає при тривалому професійному контакті [5]. Після надходження до організму RDX швидко метаболізується, досягає пікових концентрацій у крові приблизно через кілька годин та виводиться протягом наступних двох діб. Його метаболіти та незмінена речовина виводяться переважно із сечею та повітрям, яке видихається, що свідчить про відсутність значної кумуляції у тканинах [1, 2]. Нітроароматичні сполуки демонструють подібну схему системного розподілу: після надходження в організм TNT потрапляє через кровоток в різні органи, метаболізується переважно в печінці та виводиться, головним чином, із сечею у вигляді метаболітів [3, 4]. Тобто, печінка є ключовою ланкою біотрансформації, у якій відбувається формування активних проміжних продуктів (метаболітів) [4]. Аналогічний шлях метаболізму продемонстрований для нітробензолу. Утворення в печінці вторинних активних метаболітів створює передумови для взаємодії з клітинними макромолекулами та ініціації оксидативно-нітрозативного стресу [5]. Органічні нітрати, зокрема нітрогліцерин, реалізують біологічні ефекти через специфічний метаболічний механізм. Після надходження в організм нітрогліцерин швидко метаболізується з утворенням NO_x та інших реакційно здатних метаболітів, які зумовлюють його біологічні ефекти [8].

На відміну від вищезазначених речовин, НМХ може зберігатися у ґрунтах та підземних водах тривалий час через повільну біодеградацію та низьку швидкість хімічного розкладу в анаеробних умовах. НМХ має низьку леткість, але під дією сонячного випромінювання може піддаватися фотохімічному розпаду з утворенням нітритів, нітратів та інших реакційно здатних продуктів. Таким чином, навіть за відсутності вираженої кумуляції в тканинах, пролонговане надходження НМХ з довкілля підтримує хронічний токсикокінетичний профіль [6].

Вода, харчові продукти, повітря та контактні поверхні формують єдине середовище токсичного впливу. Особливе значення має аліментарний шлях для неорганічних форм азоту, оскільки надходження нітратів та нітритів в організм людини відбувається переважно з питною водою, хар-

човими продуктами, а також при інгаляції пилу в умовах виробництва [9]. Отже, контаміновані гідрологічні та трофічні ланцюги є критичними векторними системами доставки похідних NO_x в організм людини [17]. Інгаляційний шлях надходження визначається фізико-хімічною природою постдетонаційного аерозольного пулу. Після вибуху у повітрі утворюється суміш газів, аерозолів та твердих частинок, які можуть тривалий час зберігатися в навколишньому середовищі та потрапляти в організм людини різними шляхами, обумовлюючи різноманітність клінічних проявів інтоксикації [12, 14, 16].

Таким чином, ґрунт, пил, аерозолі, поверхневі та підземні води є ключовими джерелами накопичення та переносу продуктів детонації та їхніх азотовмісних дериватів. Контакт із вторинними продуктами детонації має комплексний характер, вони можуть проникати в організм через дихальні шляхи, шкіру або травний тракт і викликати токсичні ефекти різного ступеню тяжкості, зокрема порушення роботи нервової системи, кровотворення та обміну речовин [13]. Інтенсивність реакції при цьому варіює залежно від концентрації сполук у повітрі, тривалості контакту та індивідуальних особливостей організму [15, 16, 18]. Молекулярно-генетичні та метаболічні ефекти віддалених наслідків дії НВР набувають особливої онкологічної значущості в умовах хронічної низькодозової експозиції населення [10, 18]. Токсикокінетика НВР поєднує швидку абсорбцію та метаболізм із потенціалом формування реактивних метаболітів, а також із системною багатофазною відповіддю організму. У контексті канцерогенних ризиків вирішальне значення має не лише концентрація вихідних сполук, але й здатність їх метаболітів інтегруватися в редокс- та NO -залежні сигнальні мережі, формуючи молекулярне підґрунтя для генотоксичних і метаболічних змін у немалігнізованих та пухлинних клітинах.

МЕТАБОЛІЧНІ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ЕФЕКТИ ПРОДУКТІВ РОЗПАДУ АМОНІЙНИХ СПЛУК

В більшості публікацій підкреслюється, що вибухова травма є складним патофізіологічним процесом, що включає системні, церебральні, нейрональні та нейропсихіатричні реакції, які можуть розвиватися одночасно та взаємно посилювати одна одну [19]. Зокрема, первинне вибухове ушкодження мозку супроводжується складним каскадом системних, судинних та клітинних реакцій, які починаються в момент дії ударної хвилі та можуть тривати протягом годин, днів або навіть тижнів після травми [17]. Після вибухового впливу в організмі запускається багатофазна патологічна відповідь, що включає гострі механічні

ушкодження, вторинні метаболічні порушення, запальну реакцію та тривалі молекулярні зміни, які визначають подальший перебіг травматичного процесу [13].

Інтерпретація канцерогенних ризиків, пов'язаних із асоційованою з вибухом контамінацією довкілля, потребує обов'язкового врахування того факту, що нітрати та нітрити в організмі людини мають не лише екзогенне, але й ендогенне походження. Після надходження з водою та харчовими продуктами неорганічні форми азоту інтегруються у фізіологічні метаболічні цикли. В організмі нітрати можуть відновлюватися до нітритів, а далі до NO , який бере участь у регуляції судинного тонуусу та клітинних сигнальних процесів. У процесі метаболізму нітритів можуть утворюватися реактивні форми азоту (*reactive nitrogen species, RNS*), які взаємодіючи з реактивними формами кисню (*reactive oxygen species, ROS*) сприяють розвитку оксидативного та нітрозативного стресу. Взаємодія *RNS* із *ROS* формує патогенетичний редокс-дисбаланс, здатний модифікувати білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти. Критичним з позицій канцерогенезу є потенціал вторинного нітродування. *RNS* здатні вступати у реакції нітродування з амінами та амідами з утворенням N -нітрозосполук, багато з яких мають мутагенні та канцерогенні властивості [9]. Додатковий аспект кумулятивного ефекту зумовлений травматичним компонентом вибухового впливу. Внаслідок вибухової травми зростає експресія індукцйбельної NO -синтази (*iNOS*) та відбувається підсилення ендогенного синтезу NO , створюючи умови для надлишкової генерації *RNS* в уражених тканинах [17].

Таким чином, в умовах контамінації довкілля НВР формується багаторівнева модель кумулятивного ефекту: надходження нітратів і нітритів поєднується з індукованою запальними і травматичними процесами ендогенною продукцією NO , що суттєво збільшує субстратний та ферментативний потенціал для розвитку нітрозативного стресу. У цьому контексті вісь “нітрит–нітрат– NO ” набуває не лише фізіологічного, а й патогенетичного значення, формуючи молекулярне підґрунтя для генотоксичних і метаболічних порушень у нормальних та пухлинних клітинах. Крім того, зазначена вісь може розглядатись як джерело реакційноздатних форм азоту та як ключовий біохімічний міст між екзогенним надходженням азотовмісних дериватів (переважно у вигляді $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) і внутрішньоклітинними редокс-подіями, що визначають профіль нітрозативного стресу. Важливо, що в цій системі у фізіологічних концентраціях NO може виступати в якості регуляторного месенджера, в той час як при надлишку субстрату та/або супутній активації *ROS* відбувається зсув у бік *RNS*-домінантного режиму з розвитком нітрозативно-оксидативного стресу [17].

Після надходження в організм для більшості представників НВР лише незначна частина речовини абсорбується та проходить етап метаболічних перетворень, тоді як основна її кількість виводиться протягом 1–2 діб [2, 4–6]. В той час, як нітрогліцерин швидко метаболізується з утворенням NO та інших реакційно здатних метаболітів, що беруть участь у розвитку оксидативного стресу та пошкодженні клітинних структур [8, 9]. Біотрансформація органічних нітратів супроводжується вивільненням NO, що призводить до активації гуанілатциклази та підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату у клітинах. NO є короткоживучою сигнальною молекулою, що утворюється з L-аргініну за участю iNOS та бере участь у регуляції судинного тону, нейротрансмісії та імунної відповіді [8].

Отже, екзогенне надходження нітратів/нітри-тів та ендогенна ферментативна iNOS-залежна генерація можуть сумарно зумовлювати суттєве зростання вмісту NO. За помірних концентрацій NO забезпечує фізіологічний сигналінг, проте його надлишок створює передумови для формування нітрозативного стресу [20]. Оксидативний та нітрозативний стрес відіграють ключову роль у розвитку вторинного ушкодження після вибухової травми [12, 16, 19, 21]. Надмірне утворення NO та супероксид-аніону сприяє формуванню пероксинітри-ту, який є високореактивною молекулою, здатною пошкоджувати білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти [17]. Саме тут перетинаються два контури — NO-залежний і супероксид-залежний. Це узгоджується з даними про надлишкове утворення ROS після травматичного ушкодження, яке сприяє розвитку оксидативного стресу, порушенню клітинного метаболізму, пошкодженню мембран та активації запальних процесів [11, 15, 18, 22]. Посилене утворення супероксиду та інших активних форм кисню стимулює продукцію метало-протеїназ, які руйнують білки щільних контактів і сприяють підвищенню проникності судинної стінки [13, 22].

Логічним продовженням є перехід від генерації RNS до їхніх прямих молекулярних мішеней. На цьому етапі принциповим стає не лише факт підвищення концентрації нітри-тів, нітратів та NO, а й їх здатність запускати реакції нітрузування та нітрування. В цілому нітрузилування/нітрування доцільно розглядати як ранній функціональний “вихід” RNS-домінантного режиму: у фізіологічних межах ці процеси можуть брати участь у регуляції сигналінгу, тоді як за надлишкового утворення реакційноздатних форм азоту й кисню вони переходять у площину стійких ушкоджень білків, мембранних ліпідів і пов’язаних із ними клітинних функцій [2]. Нітрозативно-оксидативний стрес має здатність переходити з рівня первинних пост-трансляційних модифікацій до більш стійких та

біологічно значущих наслідків — пошкодження генетичного матеріалу та порушення регуляторної архітектури епігеному. Для нормальних клітин такі впливи є критичними, оскільки вони визначають ймовірність фіксації мутацій, формування клонів із селективними перевагами та появу стабільних змін у програмах експресії генів без порушення нуклеотидної послідовності [15]. Відповідно, аналіз спектра пошкоджень ДНК, ефективності відповіді на них, якості репарації та епігенетичної “пам’яті” становить центральний блок у розробці канцерогенної концепції хронічного впливу азотвмісних токсичних речовин.

Оксидативний стрес, індукований реактивними метаболітами нітросполук та кисню, здатний викликати пошкодження ДНК, включаючи розриви ланцюгів та модифікації азотистих основ [2, 8, 12]. Такі пошкодження, зокрема, є характерними наслідками впливу TNT [4, 5]. Окремо слід підкреслити, що генотоксичний потенціал реалізується не лише через прямі оксидативні модифікації, а й через формування алкілувальних похідних. Алкілування ДНК N-нітрозосполуками призводить до виникнення мутацій, хромосомних аберацій та порушення реплікації генетичного матеріалу [9].

Дисрегуляція генних мереж може спричинювати порушення контролю клітинного циклу та накопичення пошкоджень генетичного матеріалу [23]. Повторні впливи вибухової хвилі спричиняють механічний та оксидативний стрес, що призводить до молекулярних порушень: ушкодження клітинних структур, зміни експресії білків нейрональної стабільності, порушення гомеостазу та активації сигнальних шляхів, які запускають процеси запальної відповіді й геномної нестабільності [24]. Важливо, що цей процес має не лише гострий, а й кумулятивний характер. Зміни метилювання ДНК можуть відображати кумулятивний вплив вибухових хвиль на організм, оскільки цей епігенетичний механізм здатний зберігати інформацію про тривалі екологічні та фізичні фактори впливу [25]. Кумулятивна експозиція до вибухового навантаження асоціюється з молекулярними змінами, що корелюють із клінічними симптомами, включаючи порушення сну, біль, тинітус та когнітивні розлади, що вказує на зв’язок між клітинними ушкодженнями та функціональними порушеннями [25, 26].

В подальшому розвиток пошкодження підтримується запальними та судинними реакціями: порушення цілісності нейроваскулярної одиниці супроводжується активацією ендотелію, зміною проникності судинної стінки та розвитком локального запалення. Зокрема, підвищена експресія прозапальних цитокінів після вибухового впливу сприяє хронізації нейрозапального процесу, що зумовлює формування віддалених неврологічних наслідків [25]. За таких умов пошкодження ДНК

вже не є ізольованою подією, а входить до більш широкого каскаду вторинної клітинної дисфункції. Тобто, геномна нестабільність може бути наслідком кумулятивного впливу оксидативного стресу та порушень процесів репарації ДНК після вибухового ушкодження. Подальше порушення механізмів репарації підвищує ризик накопичення мутацій та хромосомних аберацій [10].

Цей висновок підсилюють дані про тканинне і системне ушкодження при інгалаційному або механічному впливі вибухових факторів. Ушкодження легеневої тканини внаслідок інгалаційного впливу НВР супроводжується запальною реакцією, оксидативним стресом та ремоделюванням бронхіального епітелію [27], хронічне нейрозапалення може сприяти подальшому розвитку нейродегенеративних змін [28]. Вплив вибухової хвилі супроводжується розвитком оксидативного стресу, який запускає каскад клітинної дисфункції, що поєднує редокс-дисбаланс, мітохондріальну дисфункцію, ушкодження макромолекул, індукцію апоптотичних процесів [11, 29]. Дисфункція мітохондрій, в свою чергу, супроводжується зниженням продукції АТФ та активацією шляхів клітинної загибелі [12]. В цілому, передача енергії ударної хвилі через тканини призводить до мікроструктурних пошкоджень клітин, включаючи пошкодження мембран, цитоскелета та внутрішньоклітинних органел, навіть за відсутності виражених макроскопічних змін [16]. Надлишкова продукція ROS сприяє активації прозапальних сигнальних шляхів та пошкодженню клітинного матриксу. Порушення клітинного гомеостазу супроводжується змінами кальцієвого обміну, активацією протеаз та деградацією цитоскелета [15]. Отже, формування ДНК-ушкоджень після вибухового впливу слід розглядати як результат поєднаної дії хімічних, механічних, запальних і метаболічних факторів.

Слід зауважити, що нітрозативний стрес може бути пов'язаний з утворенням пероксинітриду, що сприяє окисному пошкодженню білків і ліпідів [26]. Саме в такому середовищі формуються передумови для фіксації розривів ДНК, модифікації азотистих основ, депуринації, дезамінування та подальшого закріплення мутацій ДНК [17, 30]. Клітинною відповіддю на ушкодження ДНК є активація сигнальних шляхів репарації, контрольних точок клітинного циклу та механізмів елімінації клітин із критичними пошкодженнями. Це положення формує концептуальне підґрунтя для розгляду репарації шляхом вирізання основ (*base excision repair, BER*), нуклеотидів (*nucleotide excision repair, NER*) та репарації помилково спарених нуклеотидів (*mismatch repair, MMR*) як ключових механізмів, що забезпечують видалення модифікованих азотистих основ, усунення структурних дефектів подвійної спіралі ДНК і підтримання високої точності реплікації [11].

Водночас, ефективність відповіді на ушкодження ДНК (DNA damage response, DDR) визначається не лише активацією репараційного сигналіngu, а й істотно залежить від тканинного контексту та масштабу вторинного ушкодження. Зокрема, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру та судинної стінки запускають каскад вторинних патологічних реакцій, що включають запалення, набряк мозку та прогресуюче руйнування нервової тканини [13]. За таких умов навантаження на системи репарації ДНК істотно зростає, а хронічний нітрозативно-оксидативний стрес може переводити DDR із ефективного захисно-адаптаційного режиму в стан функціонального виснаження або неточної репарації. Саме тому відповідь на ушкодження ДНК доцільно розглядати не ізольовано, а як динамічний процес, чутливий до ступеня запалення, судинно-тканинної дестабілізації та загального рівня нітрозативно-оксидативного стресу [13].

Логічним продовженням теми DDR є аналіз тих ситуацій, коли репарація виявляється неповною або помилковою. У такому разі генотоксичний ефект переходить у площину накопичення довготривалих молекулярних змін. Навіть низькорівневі вибухові впливи при багаторазовому повторенні здатні викликати кумулятивні молекулярні зміни, які можуть проявлятися клінічними симптомами через тривалий час після експозиції. Тобто для формування мутагенного й хромосомно-нестабільного профілю важливе значення має повторюваність і кумулятивність експозиції [25]. Поряд із цим важливо враховувати складний характер самого пошкоджуючого впливу. Вибухова травма супроводжується складним поєднанням механічних, термічних та біохімічних факторів, що зумовлюють мультисистемні порушення [28]. Порушення редокс-балансу після вибухового навантаження асоціюється з активацією сигнальних шляхів запалення та апоптозу [15]. Саме на цьому тлі формується середовище, у якому помилки репарації можуть закріплюватися і переходити в стабільні генетичні зміни [19, 26]. Наслідком помилкової репарації стає не лише фіксація точкових мутацій чи хромосомних перебудов, а формування комплексного нестабільного фенотипу, що охоплює геномний, транскриптомний та епігеномний рівні. Комплексний підхід до оцінки біомаркерів, транскриптомних та епігенетичних змін є ключовим для розуміння патогенезу вибухово-індукованих ушкоджень [30].

Поряд із прямим ушкодженням, хронічна кумулятивна дія вибухового навантаження асоціюється зі змінами метилювання ДНК, може змінювати рівень експресії генів без зміни їх послідовності, що свідчить про участь епігенетичних механізмів у формуванні довготривалих наслідків експозиції [11, 25, 26]. Тривалий вплив нітрозосполук може

змінювати експресію генів шляхом впливу на процеси метилювання ДНК та модифікації гістонів. Це створює загальний механістичний каркас, у межах якого експозиція не лише пошкоджує генетичний матеріал, а й перепрограмує транскрипційні режими клітини [9].

Епігенетичні зміни виявляються переважно при тривалому або повторному навантаженні, тоді як гостра експозиція може не супроводжуватися значущими змінами метилювання ДНК, що свідчить про кумулятивний характер молекулярних порушень [25, 26]. Цей висновок підтверджується дослідженнями клінічно релевантних груп. Зокрема, у військовослужбовців, які зазнали серії вибухових впливів, виявлено специфічні зміни метилювання ДНК у периферичній крові. Такі модифікації відображають історію експозиції та можуть слугувати стабільним епігенетичним маркером довготривалих наслідків травми [25]. Порівняльний аналіз груп із різним рівнем кумулятивного навантаження демонструє наявність диференційно метилюваних ділянок у генах, що відповідають за пов'язаних із імунною відповіддю, нейрональною функцією та регуляцією циркадних ритмів [25]. Отже, епігенетичні зміни доцільно розглядати як механізм тривалого закріплення токсичного сліду експозиції. Саме тому епігеномні зміни є не лише супровідним феноменом, а й одним із ключових механізмів “довготривалої пам'яті” хронічного впливу [25].

Аналіз пошкоджень ДНК, механізмів репарації та епігенетичних зсувів підводить до фінального рівня клітинної відповіді — контролю клітинного циклу. На цьому етапі визначається, чи відновить клітина геномну цілісність, чи перейде до стійкої зупинки циклу або елімінації (апоптозу). Епігенетичні зміни (зокрема метилювання) можуть пригнічувати експресію генів, які відповідають за регуляцію клітинного циклу та репарацію пошкоджень ДНК. Саме цей механізм розглядається як ключовий чинник розвитку тривалої клітинної дисфункції після вибухового впливу [11]. Таким чином, уже на епігенетичному рівні закладаються передумови для системної перебудови контрольних функцій клітини. Надалі ці порушення інтегруються в класичну систему контролю клітинного циклу. Відповідь на вибухову травму супроводжується активацією сигнальних шляхів, що спрямовані на селекцію клітин: відновлення клітинного циклу (за можливості репарації пошкоджень) або зупинку проліферації чи елімінацію клітин (у випадку критичних ушкоджень) для запобігання подальшого накопичення геномної нестабільності [12, 29].

У осіб, які зазнавали впливу TNT, зафіксовано комплексні порушення кровотворної системи, зокрема зниження рівня гемоглобіну, розвиток анемії та інші патологічні зміни показників пе-

риферичної крові. Поряд із гематологічними розладами, ключовими проявами токсичної дії TNT є ураження печінки (гепатомегалія, значне підвищення активності печінкових ферментів) [1, 3].

Продemonстровано, що токсичний вплив асоційованих з вибухом сполук, реалізується через системні й клітинні порушення, особливо вразливою є нервова тканина. Вибухова травма ініціює розвиток каскаду вторинних біохімічних процесів, ключовим серед яких є оксидативний стрес. Гідродинамічний удар в тканинах, що містять значну кількість рідини (зокрема, ЦНС), може призводити до глибоких функціональних порушень: дисфункції мітохондрій, розладів енергетичного метаболізму, накопичення β -амілоїдного прекурсорного білка та активації нейрозапальних процесів [16, 26]. Одними з основних мішеней ураження внаслідок тривалого впливу НВР стають мітохондрії. Порушення їх функцій проявляється зниженням ефективності окисного фосфорилювання, підвищенням продукції вільних радикалів. Наслідком незворотного пошкодження мітохондріальних структур є активація каскадів клітинної загибелі [2, 4, 5, 8, 10, 12, 21, 23, 24, 29, 31]. Вибухова травма супроводжується розвитком вторинних біохімічних процесів, включаючи оксидативний стрес, пов'язаний з активацією NADPH-оксидази та підвищенням утворенням супероксидних радикалів у клітинах нервової тканини [13]. Отже, мітохондріальна дисфункція виступає не ізольованим феноменом, а центральним біоенергетичним вузлом, у якому об'єднані хімічна токсичність нітросполук, індукований вибухом редокс-стрес, нейрональна гіперзбудливість і посттравматичні сигнали ушкодження. У цьому контексті перемикання між окисним фосфорилюванням (*oxidative phosphorylation*, *OXP*) та гліколізом слід розглядати як адаптивно-патологічний механізм, що виводить клітину на рівень активації стресового сигналіну як наступного етапу інтеграції відповіді [13].

Наслідки дії асоційованих із вибухом токсичних речовин виходять далеко за межі локального ушкодження, мають системний характер та включають комплексні порушення регуляторних механізмів організму, серед яких імуноопосередкована регуляція процесів запалення [3]. Диференціальна експресія генів після вибухової травми свідчить про активацію запальних, метаболічних та стрес-асоційованих сигнальних шляхів, що визначають подальший перебіг патологічного процесу [11, 20, 29, 31–33]. Зміни протеомного профілю відображають активацію сигнальних шляхів, пов'язаних з порушенням клітинного метаболізму [14]. В той же час, у вторинних патофізіологічних процесах задіяні сигнальні шляхи, пов'язані із запаленням, клітинним стресом та адаптацією до гіпоксії [11, 12, 27]. Хронічна експозиція НВР може сприяти

розвитку патологічних змін у печінці, кровотворній системі, нирках та нервовій тканині [2, 4, 5]. Поширеними наслідками впливу вибухових хвиль є порушення слуху, тинітус, нейросенсорні розлади, пов'язані з ураженням як периферичних, так і центральних відділів слухової системи [24, 25].

Літературні джерела свідчать про те, що тривала дія нейротоксичних НВР може призводити до стійких функціональних змін у ЦНС, обумовлених як прямим впливом на нервові клітини, так і опосередкованою дією через інші системи [12]. Експериментальні дослідження показали, що одним із можливих механізмів нейротоксичної дії RDX може бути вплив на експресію генів, що контролюють імунну відповідь та запальні процеси. Інгібування гальмівної передачі у ЦНС супроводжується підвищенням нейронної збудливості, що може призводити до розвитку тоніко-клонічних судом [2, 12].

Повторна вибухова експозиція ініціює зміни генної експресії, які охоплюють процеси нейрозапалення, клітинного стресу та метаболізму. Це свідчить про системну активацію молекулярних внутрішньоклітинних каскадів у відповідь на травматичне ушкодження [26]. Порушення експресії генів, пов'язаних з імунною регуляцією, може бути наслідком тривалих нейрозапальних процесів, які поглиблюються після повторних вибухових впливів [20]. Зокрема, виявлено, що вибуховий вплив спричинював підвищення рівнів прозапальних цитокінів (включаючи IL-6 та TNF- α), дисрегуляцію генів сімейств імуноглобулінів та рецепторів лейкоцитів, що вказує на активацію системної запальної відповіді [17, 32]. Посилення гліальної реакції та розвиток судинних порушень сприяли вторинному ушкодженню нервової тканини [16, 18]. Активация NF- κ B після травматичного ушкодження призводила до підвищення експресії прозапальних цитокінів та підтримувала хронічне нейрозапалення, яке супроводжувалось активацією мікроглії, астроцитів, підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру [15, 19, 26]. Вторинні патофізіологічні процеси після вибухової травми включали також судинні спазми, порушення оксигенації, нейрозапалення та каскад молекулярних реакцій, що підтримують прогресування ушкодження [13, 17, 22].

Метаболічні зміни після вибухового ураження включають порушення енергетичного балансу, іонного гомеостазу та окисного метаболізму, що сприяє розвитку клітинної дисфункції та подальшій загибелі нейронів і гліальних клітин [17, 28]. Підвищення рівнів тау-білка, фосфорильованого тау- та β -амілоїду свідчить про активацію молекулярних каскадів, пов'язаних із нейродегенеративними процесами [16, 27].

Порушення клітинного метаболізму під дією нітросполук (за відсутності компенсаторних ме-

таболічних та протеостатичних механізмів) призводить до загибелі клітин шляхом апоптозу або некрозу [4, 5]. Таким чином, апоптоз, некроз і інші метаболічно асоційовані варіанти програмованої клітинної загибелі доцільно трактувати саме як фінальний етап енергетичної, редоксної та протеостатичної декомпенсації. У нормальних (немалігнізованих) клітинах ці сценарії виконують передусім елімінаційну функцію, забезпечуючи видалення пошкоджених структур. Натомість у пухлинних популяціях поріг ініціації загибелі часто зміщений у бік аномально тривалого виживання в умовах критичного стресу [12, 15].

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ ПРОДУКТІВ РОЗПАДУ АМОНІЙНИХ СПОЛУК В НОРМАЛЬНИХ ТА ПУХЛИННИХ КЛІТИНАХ

Раніше ми окреслювали універсальні біохімічні та молекулярні механізми нітрозативно-оксидативного впливу, однак їхній біологічний "вихід" принципово залежить від клітинного контексту. Нормальні клітини різного гістогенезу та пухлинні клітини суттєво різняться за базовим редокс-станом, метаболічним профілем, архітектурою сигнальних мереж та ефективністю систем контролю клітинного циклу й репарації ДНК. Ця відмінність визначає не лише ступінь первинного ушкодження, а й характер адаптаційної відповіді та вектор подальшої фенотипової перебудови клітин.

Пухлинні клітини зазвичай існують в умовах підвищеного базового редокс-стресу, але парадоксально зберігають життєздатність завдяки посиленним антиоксидантним і метаболічним компенсаторним системам. Натомість нормальні клітини з нижчим порогом редоксної толерантності є більш вразливими до окиснювальних коливань, що зумовлює принципову асиметрію між нормальним і неопластичним клітинним контекстом [11, 14, 21, 27].

Пухлинні клітини різняться не лише інтенсивністю стресового навантаження, а й специфікою його "прочитання" через складні сигнальні мережі. Доцільно підкреслити, що джерело НВР є хронічним і екологічно стабільним. Вибухові речовини, що залишаються у ґрунті після бойових дій, можуть потрапляти у поверхневі та ґрунтові води, накопичуватися у рослинах і через харчовий ланцюг надходити до організму людини, спричиняючи токсичний вплив [34]. Наслідком дії основних компонентів боєприпасів — TNT, RDX та їх композиційної суміші — може бути токсичне ураження печінки, нирок, системи кровотворення та епітеліальних тканин [34].

Саме тому стає принципово важливим порівняння наслідків впливу потенційно токсичних елементів на сигнальні шляхи, що регулюють пролі-

ферацію, апоптоз, клітинний цикл та метаболічну адаптацію нормальних та пухлинних клітин [14]. У цьому контексті клітинна модель карциноми легені Льюїс (*Lewis lung carcinoma, LLC*) використана як репрезентативна система для аналізу пухлино-специфічної резистентності та пластичності в умовах RNS/ROS-асоційованого навантаження. Нормальні клітини розглядають як референтну основу для інтерпретації порогів токсичності та оцінки потенційної селективності ефектів. Саме порівняльна онкотоксикогеноміка дає змогу диференціювати універсальні сигнали клітинного стресу від специфічних програм виживання пухлин. Такий аналіз дозволяє оцінити критичні умови, за яких нітрозативний вплив трансформується з цитотоксичного фактора (що знищує клітину) у промоторний (що стимулює розвиток пухлини) [10, 11, 23, 24, 26, 29].

У нормальних клітинах інтенсивність RNS/ROS-асоційованого впливу переважно спричиняє активацію стрес-обмежувальних програм, що реалізуються через арешт клітинного циклу, репарацію ушкоджень або елімінацію функціонально компрометованих клітин. У пухлинних клітинах, навпаки, сигнал часто зчитується через вже підвищений базовий тонус осей виживання, зокрема PI3K/AKT/mTOR та Ras/Raf/MEK/ERK, що дозволяє підтримувати ріст, метаболічну адаптацію і пластичність навіть за умов тривалого редоксного тиску. Тому для LLC особливо важливо враховувати, що RNS-залежні посттрансляційні модифікації можуть змінювати активність вузлів цих каскадів, зміщуючи баланс між виживанням і загибеллю. Відповідно, розмежування стресового та проліферативного виходу сигналу в PI3K/AKT/mTOR і MAPK-осях є однією з центральних задач порівняльної онкотоксикогеноміки.

За даними токсикологічних досліджень, RDX розглядається як потенційний канцероген, який при тривалому впливі може спричиняти ушкодження печінки та нирок [35]. У цьому контексті порівняльний підхід до аналізу клітинних відповідей набуває особливого значення. У нормальних клітинах функціональна інтактність контрольних точок забезпечує більш ефективну зупинку клітинного циклу для репарації ДНК або елімінації клітин у випадку накопичення критичних пошкоджень. У популяціях пухлинних клітин, зокрема LLC, контрольні регуляторні контури часто функціонально перебудовані, що зумовлює підвищення толерантності до геномної нестабільності та створення адаптаційних переваг в умовах хронічного стресу, індукованого RNS / ROS. Така перебудова дозволяє пухлинним клітинам ігнорувати сигнали зупинки циклу та продовжувати проліферацію попри прогресуюче накопичення молекулярних дефектів.

Отже, перевага пухлинних клітин полягає не у відсутності молекулярно-генетичних ушкоджень,

а у здатності функціонально компенсувати їх накопичення. Натомість вразливість нормальних клітин, вірогідно, обумовлюється тим, що інтактні системи відповіді на ушкодження ДНК і контролю помилок клітинного циклу ініціюють зупинку проліферації, сенесценцію або апоптоз навіть за відносно низької інтенсивності стресу. Така чутливість є захисним бар'єром, що запобігає закріпленню та передачі генетичних дефектів.

Метаболічний профіль клітини є одним із найсильніших предикторів промоторного або цитотоксичного впливу НВР. Для початку важливо зазначити, що сам чинник експозиції має тривалу персистентність у довкіллі, а отже підтримує хронічне метаболічне навантаження на клітини. У цьому контексті персистенція RDX у середовищі створює передумови для довготривалої низькодозової дії та формування стійких адаптаційних фенотипів. Порушення метаболічних шляхів (включаючи амінокислотний обмін, пуриновий та центральний вуглецевий метаболізм) можуть відображати системну відповідь організму на дію токсичних елементів [14]. Саме тут проявляється принципова асиметрія між LLC і немалігнізованими клітинами. Пухлинні клітини з вираженим гліколітичним фенотипом (ефект Варбурга) зазвичай краще переносять мітохондріальні порушення та коливання OXPHOS, оскільки їх енергетична підтримка менш залежить від повної ефективності дихального ланцюга. Водночас така пластичність може підтримувати виживання на тлі хронічного стресу і сприяти закріпленню адаптаційних фенотипів. У нормальних клітинах, особливо тих, що більшою мірою залежать від OXPHOS або мають обмежені можливості метаболічного перемикавання, подібний вплив швидше призводить до енергетичного дефіциту, протеостатичного колапсу та загибелі. Отже, метаболічна асиметрія між LLC і немалігнізованими клітинами створює підґрунтя для явища селективності, де однакова природа стресу може мати протилежний функціональний результат. У цілому слід зазначити, що для немалігнізованих клітин типовими є процеси, пов'язані з DDR-активацією, протеостатичним стресом, антиоксидантною відповіддю та програмами зупинки циклу. Для пухлинних клітин LLC очікуваними є більш виражені патерни, що відображають підтримання виживання, метаболічну перебудову, запально-адаптаційні контури та селективне перепрограмування сигнальних осей росту. Саме інтегративний токсикогеномний підхід дає змогу ідентифікувати вузлові регулятори, які відмежовують нормальну вразливість від пухлинної пластичності [11–13, 17, 22, 23, 26].

Інтеграція екологічно зумовленої експозиції азотовмісних дериватів (NO_x , $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) та вторинних N-нітрозосполук із механістичними даними щодо нітрозативного стресу, геномної/епі-

геномної нестабільності та метаболічної перебудови формує підґрунтя для кількісної оцінки цих явищ. У фокусі експериментальної онкології перебуває не лише встановлення факту шкідливого впливу, але й побудова валідних панелей біомаркерів, здатних відображати: рівень експозиції, ранні біологічні ефекти, предиктори клональної селекції та пухлинної промоції. Саме поєднання маркерів різних рівнів (від молекулярних “слідів” ушкодження до функціональних показників метаболічної та стресової відповіді) дозволяє сформувати підходи моніторингу контамінованих територій для оцінки ступеня ризику і обґрунтувати експериментальні моделі для аналізу причинно-наслідкових зв’язків.

Надходження НВР у довкілля розглядається як фактор потенційного ризику для здоров’я цивільного населення, військовослужбовців та працівників підприємств з виробництва боєприпасів, оскільки ці речовини можуть проникати у ґрунт, воду та харчові ланцюги [2, 4, 5, 12]. Літературні дані свідчать, що біохімічні зміни, які виникають після впливу вибухової хвилі, можуть розглядатися як ранні маркери потенційного ризику розвитку патологічних станів при тривалому або повторному впливі [24]. Порушення когнітивних функцій, зокрема збільшення часу реакції та поява головного болю, запаморочення і зниження концентрації уваги після впливу вибухового тиску, розглядаються як функціональні прояви раннього біологічного ушкодження, що корелює зі змінами біомаркерів у крові [24]. У осіб з високою кумулятивною експозицією у ряді досліджень було виявлено диференційну експресію генів, пов’язаних із імунною відповіддю, запаленням та клітинним стресом [32, 36]. Отже, до панелей маркерів мають входити не лише прямі генотоксичні індикатори, а й транскриптомні та функціональні маркери, чутливі до кумулятивної експозиції.

Тривала активація запальних процесів після травматичного ушкодження мозку може сприяти розвитку хронічних нейродегенеративних змін [11]. Після вибухового впливу первинні механізми ушкодження запускають вторинні каскади тривалих патологічних змін, що включають метаболічну дисрегуляцію, нейрозапалення, дифузне аксональне ушкодження, судинні порушення та загибель нейронів/глії; ці компоненти відображаються у зміні рівнів специфічних білків у сироватці периферичної крові [10, 14, 26, 27, 37, 38]. Підвищення рівня специфічних білків у сироватці крові може використовуватись як індикатор ступеня клітинного пошкодження після дії вибухових факторів [28]. Серед найбільш досліджених кандидатів у біомаркери ушкодження мозку після травми розглядаються S-100 β , нейрон-специфічна енолаза, гліальний фібрилярний кислий білок та основний білок мієліну, які відображають різні типи клітин-

ного пошкодження [15]. Оксидативний стрес після вибухового ушкодження призводить до руйнування білків щільних контактів між ендотеліальними клітинами, що сприяє підвищенню проникності гематоенцефалічного бар’єру [13]. Таким чином, порогові значення внутрішньочерепного тиску, зсувних напружень та деформацій розглядаються як основні біомеханічні предиктори розвитку травматичного ушкодження мозку [30]. Отже, для ризик-орієнтованої оцінки онкорелевантних наслідків тривалого ушкодження оптимальна діагностична панель має бути мультидисциплінарною: окрім молекулярних маркерів, вона повинна включати судинно-бар’єрні та біомеханічні індикатори.

Кумулятивна дія вибухових навантажень протягом тривалого часу асоціюється з формуванням стійких молекулярних змін, що можуть лежати в основі розвитку хронічних неврологічних та системних порушень [11, 39]. Кумулятивний ефект повторних вибухових впливів може призводити до довготривалих молекулярних змін, що зберігаються навіть після завершення експозиції [23, 24]. Гострі біохімічні зміни після впливу вибухової хвилі можуть не супроводжуватися клінічною травмою, однак вони відображають початкові стадії патологічного процесу, який у разі повторної експозиції здатний переходити у хронічні структурні та функціональні порушення. Отже, промоція є наслідком не стільки одноразового удару, скільки тривалого підтримання нітрозативно-оксидативного та запально-метаболічного фону [24].

Окремої уваги потребує ко-канцерогенна роль N-нітрозосполук. Підвищене надходження нітратів і нітритів може розглядатися як фактор ризику розвитку онкологічних захворювань через можливість утворення ендогенних N-нітрозосполук [10]. Зважаючи на доведений канцерогенний потенціал низки N-нітрозосполук, їх вторинне утворення на контамінованих територіях слід вважати одним із ключових онкорелевантних чинників асоційованого з НВР екологічного ризику, що потребує системної оцінки в межах експериментально-онкологічних підходів. Саме тому в N-нітрозосполуки доцільно розглядати як центральні хімічні детермінанти, які здатні посилювати як ініціювальні, так і промоторні стадії канцерогенезу. Такий підхід дозволяє врахувати їхню роль не лише як прямих мутагенів, а й як модифікаторів пухлинного мікросередовища.

Важливо зазначити, що реальна експозиція майже ніколи не є ізольованою. Хронічний вплив токсичних сполук може призводити до довготривалих змін у метаболічних шляхах, що пов’язують експозицію з ризиком розвитку хронічних захворювань [14, 40]. Первинна генотоксичність пов’язана з безпосереднім впливом частинок або іонізованих ними ROS, тоді як вторинна геноток-

сичність зумовлена хронічним запаленням та активністю імунних клітин [27]. Ці дані добре узгоджуються з принципом комбінованої дії, за яким нітрозативний стрес діє синергічно з металами, частинками, продуктами горіння та іншими мутагенними чи прооксидантними чинниками.

На завершення слід підкреслити, що виявлення специфічних молекулярних маркерів, пов'язаних із повторним вибуховим впливом, має значення для розробки стратегій профілактики, раннього виявлення та медичного супроводу осіб із підвищеним ризиком довготривалих патологічних наслідків. Віддалені наслідки вибухової травми проявляються у формі прогресуючих нейродегенеративних змін, що зумовлені персистуючим нейрозапаленням, васкулярними розладами та деструкцією нервової тканини. Таким чином, концептуальна модель канцерогенного ризику для територій, що зазнали вибухового впливу, має базуватися на трьох фундаментальних принципах: комбінована дія хімічних агентів, кумулятивний характер молекулярних ушкоджень і редокс-метаболічний статус клітини, як визначальний модифікатор біологічного результату.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for RDX. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2012. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp78.pdf>.
- Chong S, Long B, Maddy JK, *et al.* Acute C4 ingestion and toxicity: presentation and management. *Cureus* 2020; **12** (3): e7294. <https://doi.org/10.7759/cureus.7294>.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for 2,4,6-trinitrotoluene (TNT). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 1995. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp81-p.pdf>.
- Liao HY, Kao CM, Yao CL, *et al.* 2,4,6-Trinitrotoluene induces apoptosis via ROS-regulated mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in HepG2 and Hep3B cells. *Sci Reports* 2017; **7**(1): 8148. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08308-z>.
- Adomako-Bonsu AG, Jacobsen J, Maser E. Metabolic activation of 2,4,6-trinitrotoluene; a case for ROS-induced cell damage. *Redox Biol* 2024; **72**: 103082. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103082>.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for HMX (octogen). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 1997. URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp98.pdf>.
- U.S. Environmental Protection Agency. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Pentaerythritol Tetranitrate (PETN) (CASRN 78-11-5). EPA/690/R-21/002F. Cincinnati (OH): U.S. EPA Office of Research and Development; 2021. https://ordspub.epa.gov/ords/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=543320.
- Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHH). Evidence on the carcinogenicity of 2,4,6-trinitrotoluene. California Environmental Protection Agency; 2008. <https://oehha.ca.gov/sites/default/files/media/downloads/proposition-65/chemicals/tntnid080110.pdf>.
- Deng Y, Johnson DR, Guan X, *et al.* *In vitro* gene regulatory networks predict in vivo function of liver. *BMC Systems Biol* 2010; **4**: 153. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-4-153>.
- Vorn R, Naunheim R, Lai C, *et al.* Elevated axonal protein markers following repetitive blast exposure in military personnel. *Front Neurosci* 2022; **16**: 853616. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.853616>.
- Wang Z, Wilson CM, Mendelev N, *et al.* Acute and chronic molecular signatures and associated symptoms of blast exposure in military breachers. *J Neurotrauma* 2020; **37** (10): 1221–32. <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6742>.
- Pressly B, Lee RD, Singh V, *et al.* The seizure-inducing plastic explosive RDX inhibits the $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ GABAA receptor. *Ann Clin Transl Neurol* 2022; **9** (5): 600–9. <https://doi.org/10.1002/actn.3.51536>.
- Lee WL, Alias A, Lim MS. Case report and literature review: a severe case of blast-related traumatic brain injury. *Asian J Neurosurg* 2024; **19**(4): 816–24. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791582>.
- Araujo ANM, Leroux IN, Furtado DZS, *et al.* Integration of proteomic and metabolomic analyses: New insights for mapping informal workers exposed to potentially toxic elements. *Front Public Health* 2023; **10**: 899638. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.899638>.
- Svetlov SI, Larner SF, Kirk DR, *et al.* Biomarkers of blast-induced neurotrauma: profiling molecular and cellular mechanisms of blast brain injury. *J Neurotrauma* 2009; **26**(6): 913–21. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0609>.
- Biloshytsky VV, Zavaliy YV, Pachevska AV, *et al.* Post-concussion syndrome: Part 1. Overview of the epidemiology and pathophysiology of mild blast-related traumatic brain injury. *Ukr Neurosurg J* 2025; **31**(4): 20–5. <https://doi.org/10.25305/unj.333267>.
- Rodriguez UA, Zeng Y, Deyo D, *et al.* Effects of mild blast traumatic brain injury on cerebral vascular, histopathological, and behavioral outcomes in rats. *J Neurotrauma* 2018; **35**(2): 375–92. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5256>.
- Miller RJS, Rosenfeld JV. Blast injuries and brain trauma: An overview. *J Pioneer Med Sci* 2014; **4**(3): 94–9. <https://jpmsonline.com/article/jpms-volume-4-issue-3-pages94-99-ra/>.
- Kobeissy F, Mondello S, Tümer N, *et al.* Assessing neuro-systemic & behavioral components in the pathophysiology of blast-related brain injury. *Front Neurol* 2013; **4**: 186. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00186>.
- Jackson M, Chen S, Liu P, *et al.* Quantitative proteomic profiling in brain subregions of mice exposed to open-field low-intensity blast reveals position-dependent blast effects. *Shock Waves* 2024; **34**: 381–98. <https://doi.org/10.1007/s00193-024-01169-2>.
- Di Pietro V, Yakoub KM, Scarpa U, *et al.* MicroRNA signature of traumatic brain injury: from the biomarker discovery to the point-of-care. *Front Neurol* 2018; **9**: 429. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00429>.
- Wang Z, Cheng F, Shi X, *et al.* Advance on blast-induced traumatic brain injury. *World Neurosurg* 2025; **199**: 124115. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2025.124115>.
- Yazdani A. Effect of blast exposure on gene-gene interactions. New York: Icahn School of Medicine at Mount Sinai; 2019 (preprint). <https://doi.org/10.48550/arXiv.1809.05095>.
- Boutté AM, Thangavelu B, LaValle CR, *et al.* Brain-related proteins as serum biomarkers of acute, subconcussive blast overpressure exposure: A cohort study of military personnel. *PLoS One* 2019; **14**(8): e0221036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221036>.
- Wang Z, Wilson CM, Ge Y, *et al.* DNA methylation patterns of chronic explosive breaching in U.S. military warfighters. *Front Neurol* 2020; **11**: 1010. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01010>.
- Agoston DV, Elsayed M. Serum-based protein biomarkers in blast-induced traumatic brain injury spectrum disorder.

- der. *Front Neurol* 2012; **3**: 107. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00107>.
27. Siedhoff HR, Chen S, Song H, *et al.* Perspectives on primary blast injury of the brain: translational insights into non-inertial low-intensity blast injury. *Front Neurol* 2022; **12**: 818169. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.818169>.
 28. Heyburn L, Sajja VSSS, Long JB, *et al.* Repeated low-level blast overpressure exposure induces chronic neuroinflammation, microglial activation, and synaptic alterations. *Front Cell Neurosci* 2019; **13**: 138. <https://doi.org/10.3390/ijms26051808>.
 29. Heyburn L, Abutarboush R, Goodrich S, *et al.* Repeated low-level blast acutely alters brain cytokines, neurovascular proteins, mechanotransduction, and neurodegenerative markers in a rat model. *Front Cell Neurosci* 2021; **15**: 636707. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.636707>.
 30. Lashkari MH, Koohian A, Kangarlou K. Biomechanical analysis of blast-induced traumatic brain injury. *Ann Mil Health Sci Res* 2014; **12**(2): 50–7. URL: <https://brieflands.com/journals/amhsr/articles/63365/>.
 31. Chen M, Song H, Cui J, *et al.* Proteomic profiling of mouse brains exposed to blast-induced mild traumatic brain injury reveals changes in axonal proteins and phosphorylated tau. *J Alzheimers Dis* 2018; **66**(2): 751–73. <https://doi.org/10.3233/JAD-180726>.
 32. Vorn R, Edwards KA, Hentig J, *et al.* A pilot study of whole-blood transcriptomic analysis to identify genes associated with repetitive low-level blast exposure in career breachers. *Biomed* 2022; **10**(3): 690. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030690>.
 33. Huber BR, Meabon JS, Martin TJ, *et al.* Blast exposure causes early and persistent aberrant phospho- and cleaved-tau expression in a murine model of mild blast-induced traumatic brain injury. *J Alzheimer's Dis* 2013; **37**: 309–23. <https://doi.org/10.3233/JAD-130182>.
 34. Orel S, Durach V, Naumko M. Environmental risk assessment of explosive residues toxicological impact on humans on the former combat area. *Environmental Problems* 2022; **7**(1): 14–7. <https://doi.org/10.23939/ep2022.01.014>.
 35. Sharma K, Sharma P, Celin SM, *et al.* Degradation of high energetic material hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine (RDX) by a microbial consortium using response surface methodological approach. *SN Applied Sci* 2021; **3**: 12. <https://doi.org/10.1007/s42452-020-04021-1>.
 36. Heyburn L, Batuure A, Wilder D, *et al.* Neuroinflammation profiling of brain cytokines following repeated blast exposure. *Int J Mol Sci* 2023; **24**: 12564. <https://doi.org/10.3390/ijms241612564>.
 37. Belding JN, Englert R, Bonkowski J, *et al.* Occupational risk of low-level blast exposure and TBI-related medical diagnoses: a population-based epidemiological investigation (2005–2015). *Int J Environ Res Public Health* 2021; **18**: 12925. <https://doi.org/10.3390/ijerph182412925>.
 38. Balakathiresan N, Bhomia M, Chandran R, *et al.* MicroRNA let-7i is a promising serum biomarker for blast-induced traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2012; **29**(7): 1379–87. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.2146>.
 39. Logsdon AF, Meabon JS, Cernak I, *et al.* Blast exposure induces chronic cerebrovascular dysfunction and disrupts neurovascular coupling. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; **38**(10): 1731–44. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29341-6>.
 40. Rhind SG, Shiu MY, Tenn C, *et al.* Repetitive low-level blast exposure alters circulating myeloperoxidase, matrix metalloproteinases, and neurovascular endothelial molecules in experienced military breachers. *Int J Mol Sci* 2025; **26** (5): 1808. <https://doi.org/10.3390/ijms26051808>.

MOLECULAR-GENETIC AND METABOLIC EFFECTS OF CARCINOGENIC DEGRADATION PRODUCTS OF AMMONIUM COMPOUNDS

V.G. Veklych, Yu.V. Dumanskyi, V.V. Sarnatska

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

Summary. The article summarizes current knowledge on the molecular genetic and metabolic effects of carcinogenic decomposition products of ammonium-containing and nitro-organic explosives under conditions of technogenic and war-related environmental contamination. It is shown that detonation and post-detonation degradation of high-energy materials are accompanied by the formation of nitrogen oxides, nitrites, nitrates, and secondary N-nitroso compounds, which can persist in soil, water, and air and contribute to chronic low-dose human exposure. The main exposure routes, toxicokinetic features, and mechanisms by which exogenous nitrogen-containing derivatives are integrated into endogenous NO-dependent signaling networks are analyzed. Particular attention is paid to the synergy between reactive nitrogen species and reactive oxygen species, the development of nitrosa-

tive and oxidative stress, peroxynitrite formation, DNA damage, genomic instability, epigenetic alterations, and metabolic dysregulation. The review substantiates that secondary nitrosation represents a key mechanistic bridge between environmental contamination by explosive-derived compounds and their potential cancer relevance. It is concluded that chronic exposure to decomposition products of ammonium-based explosives should be regarded as an important long-term biomedical risk factor requiring further interdisciplinary research at the interface of molecular toxicology, environmental health, and experimental oncology.

Keywords: ammonium-based explosives; nitrogen oxides; nitrites; nitrates; N-nitroso compounds; nitrosative and oxidative stress; genomic instability; epigenetic alterations; carcinogenesis.

Адреса для листування:

В.Г. Веклич
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: medlocalizer@gmail.com

Одержано: 17.10.2025

Рекомендовано до друку: 23.03.26

Підписано до друку: 17.04.2026