

УДК 616–006:849

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ РАДИАЦИОННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Э.А. ДЁМИНА

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
Украина 03022, Киев, ул. Васильковская, 45
e-mail: edjomina@ukr.net

В связи с негативными последствиями Чернобыльской катастрофы проблема возникновения радиогенного рака чрезвычайно актуальна. Определяющую роль в инициации радиационного канцерогенеза играет нестабильность генома. Детально рассмотрены генетические и эпигенетические детерминанты возникновения рака радиационного генеза, что аргументирует обоснованный поиск маркеров повышенного канцерогенного риска. В ряде исследований отмечается неопределенность в оценке канцерогенного риска в результате воздействия на организм человека ионизирующих излучений в малых дозах. Радиационно-индуцированная инактивация генов-супрессоров опухолевого роста происходит путем образования делеций, а активация протоонкогенов – точковых мутаций или хромосомных перестроек. Предполагают, что последние играют более важную роль в развитии радиационного канцерогенеза. Повышение индивидуальной радиационной чувствительности на генетическом уровне по сравнению со средними популяционными показателями является фактором высокого канцерогенного риска. В этой связи целесообразно проведение долгосрочного цитогенетического мониторинга с использованием G_2 -radiation sensitivity assay среди жителей радиационно-загрязненных территорий Украины.

Ключевые слова: ионизирующие излучения, радиационный канцерогенез, генетические и эпигенетические детерминанты, онкогены, хромосомы, индивидуальная радиационная чувствительность.

Проблема радиационного канцерогенеза приобрела особую актуальность в связи с отдаленными последствиями Чернобыльской катастрофы. По данным ВОЗ 90% возникающих у человека злокачественных новообразований (ЗНО) обусловлено воздействием факторов внешней среды, в том числе, ионизирующих излучений (ИИ). Согласно современным представлениям, определяющую роль в инициации радиационного канцерогенеза играет нестабильность генома. Сходство цитогенетических эффектов и онкогенной трансформации в области низких уровней ИИ в определенной степени свидетельствует в пользу этого положения.

Генетические детерминанты рака. Рак – генетически детерминированное заболевание, возникающее вследствие нарушения нормальной регуляции роста клеток под влиянием разнообразных мутаций. Большинство опухолей индуцируется исключительно мутациями в соматических клетках, но некоторые виды рака могут быть обусловлены наследственными мутациями, передающимися половыми клетками от поколения к поколению. Наследственные опу-

© Э.А. ДЁМИНА, 2014

холи, детерминируемые одним геном, составляют всего 5,0–7,0%, а основная часть – это мультифакторные опухоли, развивающиеся под влиянием генетических и внешнесредовых, в том числе, радиационного факторов [1, 2].

Канцерогенез – процесс злокачественной трансформации клеток – состоит из этапов инициации, промоции и прогрессии, каждый из которых включает несколько стадий. Осуществляется он при участии наследственных (онкогены и тумор-супрессорные гены) и приобретенных (средовых) факторов (табл. 1) [3–4].

Процесс злокачественной трансформации начинается с иницирующей мутации, нарушающей механизмы регуляции размножения клеток. В зависимости от

типа клеток иницирующая мутация может экспрессироваться сразу или после латентного периода. В последнем случае для экспрессии начальной онкогенной мутации должно произойти стимулирование или промотирование – получение митогенного сигнала, причиной которого могут быть гибель прилежащих клеток либо воздействие агентов, способных ускорить рост клеток [1]. На стадии инициации, протекающей латентно, имеют место мутации – делеции регуляторных генов, связанных с репликацией ДНК [5]. ИИ способны выступать в качестве инициаторов, промоторов и прогрессоров канцерогенеза [3].

На этапе промоции происходит экспрессия фенотипа иницированных кле-

Таблица 1. Этапы канцерогенеза [3]

Этап	Описание этапа
Инициация	Метаболическая активация ксенобиотиков с образованием конечных высокоактивных канцерогенов, действующих как УФ- и ионизирующая радиация на ДНК клеток-мишеней (генотоксический и окислительный стрессы). Под влиянием активации онкогенов клетка приобретает необратимые изменения (1–3 специфические мутации). Иницированная (трансформированная) клетка неотличима морфологически от нормальной. Неуловимые фенотипические изменения выявляются лишь после образования клеточного клона: ускоренный рост, нарушения формы ядер, малая ширина цитоплазмы, продукция АКТГ мелкоклеточным раком бронхов. Агенты-инициаторы действуют непосредственно на ДНК (это могут быть канцерогены, ксенобиотики, радиация). Активные формы кислорода (АФК) прямо атакуют азотистые основания и дезоксирибозу ДНК или опосредованно – через токсические альдегиды.
Промоция	Это процесс ускоренной пролиферации опухолевого клона, с образованием под влиянием окислительного стресса доброкачественной опухоли, на первом этапе обратимый, на втором необратимый (возникновение дополнительных мутаций). В эксперименте на мышах классическими промоторами являются форболовые эфиры – компоненты кротонного масла для кожи, сахарин – для мочевого пузыря, фенобарбитал – для печени. В качестве промоторов могут выступать полиамины (спермидин) и другие стимуляторы пролиферации.
Прогрессия	Превращение доброкачественной опухоли в злокачественную сопряжено со значительным ускорением роста, инвазивностью (способностью прорастать через базальные мембраны в соседние здоровые ткани и в кровотоки), увеличенной генетической нестабильностью, возникновением метастазов. Генетическая нестабильность действует в направлении раковой прогрессии с мутациями онкогенов и тумор-супрессорных генов, например, p53. Возникает сеть взаимодействующих онкогенов и супрессоров, определяющая множественность путей канцерогенеза.

ток, эволюция и селекция клонов, клональная экспансия, избирательное опережение с образованием очагов пролиферации [3]. Очаговые пролифераты в ряде случаев рассматривают как предопухолевые гиперпластические изменения [6].

Если на этапе инициации происходит активация клеточных онкогенов и/или ингибирование тумор-супрессорных генов, обуславливающих появление изменений ДНК, то на этапе промоции – активация окислительных процессов, способствующая ускоренному размножению инициированных клеток и необратимому процессу – образованию клона-пролиферата.

Этап прогрессии – приобретение инвазивности, то есть способность опухолевых клеток вращать в окружающую нормальную ткань, нарушая ее функции. Приобретение инвазивности требует дополнительных мутаций. Этап прогрессии означает «по существу выход за пределы собственно канцерогенеза, переход процесса в бластомогенез, генерализацию и метастазирование» [3]. Последней стадией в прогрессии опухоли является метастазирование – миграция клеток первичной опухоли в иные ткани и органы, образование вторичных опухолей. Прогрессия опухоли многоступенчатый процесс и для развития метастазов необходимо накопление еще нескольких соматических мутаций. Большинство типов опухолей имеет клональное происхождение, то есть развивается из одиночной атипической клетки. Такой механизм присущ для инициирующей мутации. По мере того, как в первичной опухоли, клональной по происхождению, развивается генетическая нестабильность, в различных опухолевых клетках могут возникать вторичные мутации. Вторичные мутации являются результатом генетической нестабильности, возникающей вследствие потери контроля над репликацией ДНК или же ее репарацией. Мутации в генах, контролирующих процессы репа-

рации ДНК, могут также вовлекаться в процесс инициации или прогрессии опухоли [1, 2].

Существуют два основных класса генов, ответственных за инициацию процессов канцерогенеза, однако механизмы их участия в злокачественной трансформации клеток прямо противоположные. Первые – это онкогены или гены ускорения роста, мутации в которых проявляются фенотипически как доминантные. Это означает, что мутантный онкоген стимулирует непрерывный рост клетки, несмотря на присутствие нормальной аллели. В норме онкогены находятся в относительно низкоактивном состоянии и потому их называют протоонкогенами. Белковые продукты этих генов участвуют в регуляции процессов апоптоза, пролиферации, межклеточного взаимодействия и т.д. В случае повышения количества этих белков в результате мутации одного из аллелей гена клетка подвергается злокачественной трансформации. Вторые – гены-супрессоры опухолевого роста (антионкогены), которые предотвращают размножение клеток. Мутации в этих генах ведут себя как рецессивные аллели, то есть присутствие одной нормальной аллели достаточно для регуляции роста клетки. Таким образом, онкогены вызывают злокачественное перерождение клеток при увеличении экспрессии, а гены-супрессоры – при снижении или полном ее выключении. Радиационно-индуцированная инактивация генов-супрессоров происходит в значительной степени за счет делеций, а активация протонкогенов – точковых мутаций или хромосомных перестроек [7].

Хромосомная нестабильность – одна из наиболее показательных характеристик опухолевых клеток. В некоторых случаях аномалии кариотипа непредсказуемы и могут быть отдаленными последствиями злокачественной трансформации. Классическими примерами являются хрониче-

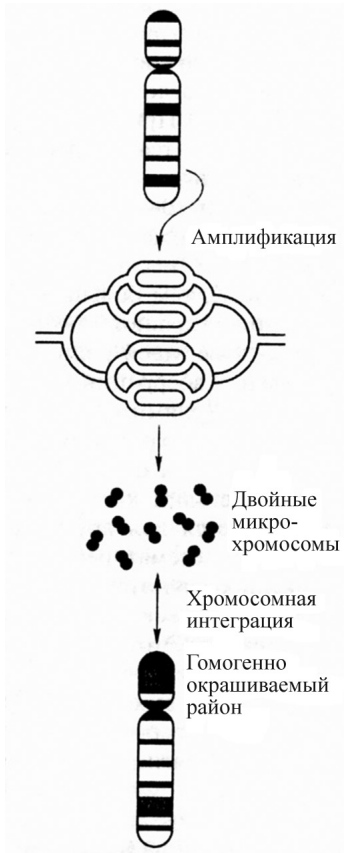


Рис. 1. Схема образования двойных микрохромосом [8]

ский миелогенный лейкоз и филадельфийская хромосома – укороченный вариант хромосомы 22 вследствие реципрокной транслокации между участками на концах длинных плеч хромосом 9 и 22. У 90% больных хроническим миелогенным лейкозом в лейкоцитах обнаруживается филадельфийская хромосома. Молекулярные исследования показали, что протоонкоген ABL1 из участка 9q соединяется с геном BCR (breakpoint cluster region – участок скопления точек разрыва) на участке 22q. Белок, экспрессируемый этим геном, является тирозинкиназой, активность которой значительно выше, чем у продукта нормального гена ABL1.

Следующим механизмом возникновения онкогенов является амплификация генов – процесс (и результат) образования дополнительных копий участков ДНК. Амплифицированные гены располагаются в тандеме, в результате чего их можно наблюдать на цитологических препаратах как двойные микрохромосомы (double minute chromosome) (рис. 1). Это хромосомы с отсутствующими центромерами, вследствие чего в процессе митоза они распределяются по дочерним клеткам случайным образом и сохраняются в популяции клеток только в том случае, если обеспечивают селективное преимущество для роста по сравнению с клетками, лишенными их [1, 8].

В развитии ЗНО принимают также участие эпигенетические механизмы, направленные на изменение не структуры, а функции генов.

Эпигенетические детерминанты рака.

Основное внимание исследователей до последнего времени было сосредоточено на генетических детерминантах рака, в том числе, на мутационной активности онкогенов или инактивации генов-супрессоров опухолевого роста. Однако исследования, выполненные в начале XXI века, показали, что наследуемые изменения, регулируемые эпигенетическими модификациями, могут играть существенную роль в эволюции рака [9, 10]. Открытие того факта, что ДНК, кроме четырех оснований, содержит 5-метилцитозин, привело к предположению, что изменения в метилировании ДНК играют доминирующую роль в возникновении канцерогенеза [11]. В настоящее время признается, что почти все гены человека содержат остатки метилированного цитозина в кодирующих районах, для которых установлено непропорциональное участие в образовании мутаций. Метилирование 5-углерода в цитозиновом кольце повышает частоту гидролитического дезаминирования этого

основания в ДНК. Следует отметить, что механизмы репарации ДНК впоследствии менее эффективны при восстановлении неправильных сочетаний оснований в ДНК, вызванных дезаминированием. Эпигенетическая модификация ДНК не только повышает спонтанный мутагенез, но также влияет и на характер взаимодействия ДНК с канцерогенами [11, 12].

Согласно классическим воззрениям на механизмы канцерогенеза, сформулированных Vogelstein В., ряд генетических изменений стимулирует развитие процесса от ранних предмалигнизированных стадий к началу метастазирования. На всем протяжении этого процесса имеют место эпигенетические изменения: нарушение нормального метилирования ДНК, локальный его прирост в промоторах генов [13]. Таким образом, существует «потенциальная возможность взаимодействия эпигенетических и генетических событий, чтобы направлять последовательные клеточные аномалии на всем протяжении неопластической прогрессии» [11]. В соответствии с «двуударной теорией Кнудсона» неопластическая трансформация – это «сложный, многоэтапный процесс, включающий случайную активацию онкогенов и/или сайленсинг генов-супрессоров опухолей и осуществляемый посредством генетических и эпигенетических событий» [11, 14, 15].

Получены важные данные относительно механизмов формирования радиационного канцерогенеза, которые позволяют обоснованно проводить поиск маркеров повышенного риска развития ЗНО радиационного генеза. До недавнего времени главенствующей была парадигма, согласно которой ИИ обуславливают онкогенную трансформацию клеток через генетический механизм формирования радиационно-индуцируемых повреждений ДНК, реализующихся в точечные и хромосомные мутации. В настоящее время эта

парадигма дополнена чрезвычайно важными данными, согласно которым в радиационном канцерогенезе большое значение играют также эпигенетические механизмы [16].

Как указывалось выше, формирование ЗНО связано с накоплением мутаций в генах, которые управляют клеточным ростом и дифференцировкой. Прежде всего, это онкогены, активированные из протоонкогенов, и гены-супрессоры опухоли, инактивированные мутациями. Оба типа генов необходимы для нормальной пролиферации клетки и её дифференцировки, но образование мутаций в этих генах приводит к изменению экспрессии многих генов, находящихся под их контролем, и нарушению процессов клеточной пролиферации. Дисфункция белков, кодируемых онкогенами и генами опухолевых супрессоров, является ответственной за начальные этапы неопластической трансформации и предопределяет прогрессию этого процесса, которая завершается развитием ЗНО. В качестве молекулярных механизмов эпигенетических изменений, связанных с неопластическим преобразованием, в клетках млекопитающих выделяют метилирование ДНК, модификацию гистонов и интерференцию РНК. В отличие от генетических изменения, возникающие из-за эпигенетических модификаций, потенциально обратимы, что создает возможность на начальных этапах канцерогенеза модифицировать эпигенетические изменения, предотвращая развитие новообразований [17].

Существует неопределенность в оценке канцерогенного риска при действии малых доз ИИ. Для клеток, находящихся в состоянии радиационно-индуцированной нестабильности генома, характерно изменение окислительно-восстановительного статуса, проявляющегося как усиленная продукция активных форм кислорода, которые вызывают дополнительные повреж-

дения клеточного генома [18–19]. В дальнейшем из таких клеток может формироваться опухолевый клон [18, 20].

Открытие и изучение структуры, молекулярных свойств и биологических функций белка – опухолевого супрессора *p53* явилось одним из важнейших достижений молекулярной биологии последних десятилетий. Являясь интегратором стрессовых сигналов повреждающих воздействий (двунитевые разрывы ДНК), белок *p53* включает транскрипционные механизмы, приводящие к активации или ингибированию синтеза белковых факторов, обеспечивающих остановку клеточного цикла в сверхочных точках, усиление репарации ДНК или апоптоз [21].

Установлена важная роль мутаций в гене *p53* и генах семейства *Ras* для развития многих опухолей. В работе, выполненной совместно ведущими научными центрами стран Европы на представительной когорте доноров-добровольцев из 10 стран в возрасте 35–74 лет, исследовали наличие мутаций в генах *p53* и *K-Ras* в ДНК плазмы крови и отслеживали в период 1993–1998 гг. последующее возникновение заболеваний [21]. Мутации в генах *p53* или *K-Ras* были обнаружены в ДНК плазмы периферической крови здоровых субъектов в среднем за 20,8 мес. и 14,3 мес. перед установлением онкологического диагноза, соответственно. Показано, что у лиц, подвергавшихся радиационному воздействию, вероятность возникновения *de novo* мутаций в «горячих точках» как гена *p53*, являющегося опухолевым супрессором, так и протоонкогена *N-Ras*, увеличивается. Эти данные позволили предположить существование следующей цепи событий, способствующих формированию радиогенных опухолей [17].

У части клеток, выживших после облучения, возникает функционально измененное потомство с радиационно-индуцированной нестабильностью генома, в ко-

торой за счет гиперпродукции АФК с высокой частотой на протяжении многих поколений возникают *de novo* повреждения генома. Эти отсроченные проявления радиационного эффекта не имеют клонального характера и передаются эпигенетически, а, следовательно, могут быть модифицированы. Для таких клеток характерно снижение эффективности репарационных процессов и наличие оксидативного стресса [19, 20, 22]. Оксидативный стресс приводит к повреждениям ДНК в области «горячих точек» генов *p53* и *N-Ras*. В клетках с возникшими мутациями снижается эффективность *p53*-зависимого контроля над поддержанием стабильности генома, а мутации в гене *N-Ras* приводят к активированию способствующих пролиферации клеточных сигнальных путей, инициируемых *Ras*-белками. Эти мутации не передаются генетически следующим поколениям клеток, но могут возникать *de novo* с высокой вероятностью, однако у клеток с мутациями в генах *p53* и *N-Ras* увеличивается опасность появления и сохранения повреждений [17].

В настоящее время в качестве основного этиологического фактора неопластической трансформации клеток рассматривается дестабилизация клеточного генома, а вероятность развития рака у индивида зависит от выраженности репарационных процессов [23]. Таким образом, главным критерием появления отдаленных стохастических последствий облучения считается вероятность возникновения у выжившей клетки нерепарированных повреждений генома. Обнаружено, что репарация и апоптоз эффективны в разные периоды времени. Период, когда процессы репарации и апоптоза одновременно эффективны, непродолжителен [24]. Мы придерживаемся точки зрения, согласно которой при радиационном низко интенсивном воздействии на клетки человека в реализации ко-

нечного эффекта доминируют процессы репарации [25].

Злокачественная трансформация клеток обнаруживается уже при дозах менее 0,3 сГр, что незначительно превышает уровни радиационного фона [26]. Для малых доз ИИ главной является промоторная функция, для высоких – индуцирующая [27, 28]. При этом предполагают, что радиационно-индуцированная инактивация генов-супрессоров происходит путем образования делеций, а активация протоонкогенов – точковых мутаций или хромосомных перестроек. Причем, по некоторым оценкам, хромосомные aberrации играют более важную роль в развитии радиационного канцерогенеза, нежели точковые мутации [29]. В исследованиях [30, 31] доказана прямая взаимосвязь между мутационными изменениями в геноме соматических клеток и их злокачественным перерождением. Подтверждением этому могут также служить результаты популяционно-цитогенетических обследований (свыше 3000 жителей стран Северной Европы), проведенных группой авторов из Скандинавских стран, обнаруживших достоверную корреляцию между риском возникновения рака и наблюдаемой частотой хромосомных aberrаций. Было установлено, что риск развития ЗНО различных локализаций в 2,7 раза выше у лиц с повышенным уровнем aberrаций хромосом по сравнению с лицами, у которых регистрировались спонтанные значения данного цитогенетического показателя [32, 33].

В ряде случаев выявляют генетическую предрасположенность к высокой радиационной чувствительности, которая в сочетании со сниженными репаративными возможностями клеток, нарушениями регуляции клеточного цикла, реактивности организма, отклонениями в показателях клеточного и гуморального иммунитета

способствует повышению канцерогенного риска примерно в 10 раз [34].

В работе [35] показано, что повышение индивидуальной радиационной чувствительности (ИРЧ) на генетическом уровне по сравнению со средними популяционными показателями является фактором риска развития радиогенного рака. При этом ряд эндо- и экзо-генных факторов могут модифицировать ИРЧ и, таким образом, изменять (повышать) предрасположенность к развитию рака радиационного генеза [36].

Современный подход к определению ИРЧ заключается в оценке цитогенетических эффектов, индуцированных тестируемым облучением в наиболее радиочувствительном – постсинтетическом периоде митотического цикла лимфоцитов периферической крови человека (G_2 -radiation sensitivity assay) [36, 37]. Этот тест впервые был использован при изучении радиочувствительности хромосом соматических клеток (лимфоцитов крови и фибробластов) пациентов с генетическими синдромами и ЗНО различной локализации. Повышенный уровень радиационно-индуцированных aberrаций хромосом при одной и той же дозе облучения, выявляемый при цитогенетическом обследовании условно здоровых лиц с использованием G_2 -radiation sensitivity assay, может служить прогностическим тестом для раннего выявления лиц с повышенной ИРЧ и, соответственно, высоким риском возникновения радиогенного рака [38, 39]. В свою очередь, это является радиобиологическим обоснованием для проведения долгосрочного цитогенетического мониторинга жителей радиационно-загрязненных территорий в условиях хронического действия малых доз ИИ в связи с последствиями Чернобыльской катастрофы, а также других категорий населения, контактирующих с источниками ИИ. Такая стратегия обеспечит эффективную инди-

видуальную первичную профилактику возникновения рака радиационного генеза.

Выводы

Генетические и эпигенетические детерминанты играют ключевую роль в развитии радиационного канцерогенеза. Для клеток, находящихся в состоянии радиационно-индуцированной нестабильности генома, характерно изменение окислительно-восстановительного статуса, проявляющегося как усиленная продукция активных форм кислорода, которые вызывают дополнительные повреждения клеточного генома. Из таких клеток в дальнейшем может формироваться опухолевый клон. Существует неопределенность в оценке канцерогенного риска при действии малых доз ионизирующей радиации. Повышение индивидуальной радиационной чувствительности на генетическом уровне (G_2 -radiation sensitivity assay) по сравнению со средними популяционными показателями является фактором высокого риска развития радиогенного рака.

Список литературы

1. Макконки Э. Геном человека. Пер. с англ. – М.: Техносфера, 2008 – 288 с.
2. Дёмина Э.А., Барилляк И.Р. Генетические основы рака / Зб. наук. праць «Проблеми екол. та мед. генетики і клін. імунології». – Київ-Луганськ-Харків. – 2009. – вип. 1–2 (88–89). – С. 63–73.
3. Гриневич Ю.А., Барабой В.А. Новообразовательный процесс и стрессовая патология. – К.: Логос, 2010. – 156 с.
4. Bighold L.P. Carcinogen-induced impairment of enzymes for replicative fidelity of DNA and the initiation of tumors // *Carcinogenesis*. – 2004. – Vol. 25, № 3 – P. 299–307.
5. Cerutti P.A. Genotoxic oxidant tumor promoters. / In *Nongenotoxic Mechanisms of Carcinogenesis*. – New York: Cold Spring Harbor, 1987. – P. 325–334.
6. Kensler T. W., Trush M. A. Role of oxygen radicals in tumor promotion // *Environment. Mutagenesis*. – 1984. – Vol. 6, № 4. – P. 593–616.
7. United Nation Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Sources and effects of ionizing radiation. V.II: Effects Annex G: Biological effects at low radiation doses. – New York, 2000. – P. 75–144.
8. Дёмина Э.А., Пилинская М.А., Петунин Ю.И., Ключин Д.А. Радиационная цитогенетика. – К.: Здоров'я, 2009. – 368 с.
9. Jones P.A., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetic events in cancer // *Nat. Rev. Genet.* – 2002. – Vol. 3, № 6. – P. 415–428.
10. Herman J.G., Baylin S.B. Mechanisms of Disease: Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, № 21. – P. 2049–2054.
11. *Эпигенетика* / Под ред. С.Д. Эллиса, Т. Дженуевейна, Д. Рейнберга Пер. с англ. – М.: Техносфера, 2013. – 496 с.
12. Pfeiler G.P., Tang M., Denissenko M.F. Mutation hotspots and DNA methylation // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2000. – Vol. 249, № 1. – P. 1–19.
13. Kinzler K.W., Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers // *Nature*. – 1997. – Vol. 386, № 6627. – P. 761–763.
14. Feinberg A.P., Tycko B. The history of cancer epigenetics // *Nat. Rev. Cancer*. – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 143–153.
15. Feinberg A.P., Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts // *Nature*. – 1983. – Vol. 301, № 1. – P. 89–92.
16. Sallmyr A., Fan J., Rassool F.V. Genomic instability in myeloid malignancies: increased reactive oxygen species (ROS), DNA double strand breaks (DSBs) and error-prone repair // *Cancer Letters*. – 2008. – Vol. 270, № 1. – P. 1–9.
17. Михайлов В.Ф., Ушенкова Л.Н., Шагирова Ж.М., Шуленкина Л.В. Исследование мутаций в онкогенах и генах-супрессорах опухолей как подход к изысканию способов индивидуального прогноза отдаленных последствий облучения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2010. – Т. 50, № 2. – С. 134–141.
18. Kim G.J., Chandrasekaran K., Morgan W.F. Mitochondrial dysfunction, persistently elevated levels of reactive oxygen species and radiation-induced genomic instability: a review // *Mutagenesis*. – 2006. – Vol. 21, № 6. – P. 361–367.
19. Бурлакова Е.Б., Михайлов В.Ф., Мазурик В.К. Система окислительно-восстановительного гомеостаза при радиационно-индуцируемой нестабильности генома // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 489–499.
20. Литтл Д.Б. Немишеные эффекты ионизирующего излучения: выводы применительно к низко-

- дозовым воздействиям // Радиационная биология. Радиоэкология, 2007. – Т. 47, № 3. – С. 262–272.
21. *Gormally E., Vineis P., Matullo G. et al.* TP53 and KRAS2 Mutations in Plasma DNA of Healthy Subjects and Subsequent Cancer Occurrence: a Prospective Study // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66, № 13. – P. 6871–6876.
22. *Гродзинський Д.М.* Радиобіологія. – К.: Либідь, 2000. – 448 с.
23. *Парубова Г.М.* Генетические механизмы предрасположенности к бластоогенному действию низких доз хронического ионизирующего излучения / Материалы III съезда по радиационным исследованиям. – К., 2003. – С. 110.
24. *Смирнова С.А., Смирнов А.С., Смирнов Ю.С.* Ответственность репарации и апоптоза за эффективность малых доз: результаты теоретического математического моделирования / Материалы VI съезда по радиационным исследованиям. – М.: 2010. – Т. 2. – С. 153.
25. *Иванкова В.С., Дёмина Э.А.* Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии. – К.: Здоров'я, 2012. – 192 с.
26. *Хансон К.П., Евтушенко В.И.* Клеточные и молекулярные механизмы радиационного канцерогенеза // *Вопросы онкологии.* – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 3–11.
27. *Барабой В.А.* Чернобыль: десять лет спустя. Медицинские последствия радиационных катастроф. – К.: Чернобыль-интеринформ, 1996. – 188 с.
28. *Бурлакова Е.Б., Голощапов А.Н., Горбунов Н.В. и др.* Особенности биологического действия малых доз облучения // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 1996. – Т. 36, № 4. – С. 610–631.
29. *Стрельцова В.Н., Москалев Ю.И.* Отдаленные последствия радиационного поражения. Бластоогенное действие. – М.: ВИНТИ, 1985. – Т. 5. – 181 с.
30. *Sorsa M., Wilbourn J., Vainio H.* Mechanisms of carcinogenesis in Risk Identification. – Lyon: Int. Agency for Research on Cancer, 1992. – P. 543–554.
31. *Турусов В.С.* Канцерогенез. – М.: Научн. мир, 2000. – С. 251–259.
32. *Hagmar L., Brogger A., Hansteen J.L. et al.* Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic Study Group on the health risk of chromosome damage // *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54, № 11. – P. 2919–2922.
33. *Hagmar L., Bonassi S., Stromberg U. et al.* Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH) // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58, № 18. – P. 4117–4121.
34. *Streffer C.* Genetische predisposition und strahlenempfindlichkeit bei normalen gewebe // *Strahlenther. Oncol.* – 1997. – Vol. 173, № 9. – P. 462–468.
35. *Sanberg A.A.* Chromosome abnormalities in human cancer and leukemia // *Mutat. Res.* – 1991. – Vol. 247, № 2. – P. 231–272.
36. *Дьоміна Е.А., Дружина М.О., Рябченко Н.М.* Індивідуальна радіочутливість людини. – К.: Логос, 2006. – 126 с.
37. *Дьоміна Е.А., Рябченко Н.М., Дружина М.О., Чехун В.Ф.* Цитогенетичний спосіб (G₂-assay) визначення індивідуальної радіочутливості людини з метою первинної профілактики радіогенного раку. Методичні рекомендації. – К.: МОЗ України, 2007. – 28 с.
38. *Domina E.A., Chekhun V.F.* Experimental validation of prevention of the development of stochastic effects of low doses of ionizing radiation based on the analysis of human lymphocytes chromosome aberrations // *Experimental Oncology*, 2013. – Vol. 35, № 1. – P.65–68.
39. *Дружина М.О., Дьоміна Е.А., Липська А.І.* Радіаційний канцерогенез / В кн. Онкологія (вибрані лекції) / За ред. В.Ф. Чехуна. – К.: Здоров'я України, 2010. – С. 53–66.

*Представлена М.А. Пилинскою
Поступила 03.02.2014*

ГЕНЕТИЧНІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ РАДІАЦІЙНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Е.А. Дьоміна

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

У зв'язку з негативними наслідками Чорнобильської катастрофи проблема виникнення радіогенного раку є надзвичайно актуальною. Визначальну роль в ініціації радіаційного канцерогенезу відіграє нестабільність геному. Детально розглянуто генетичні та епігенетичні детермінанти виникнення раку радіаційного канцерогенезу, що аргументує необхідність обґрунтованого пошуку маркерів підвищеного канцерогенного ризику. В низці досліджень відмічається невизначеність в оцінці канцерогенного ризику в результаті дії на організм людини іонізуючих випромінювань в малих дозах.

Радіаційно-індукована інактивація генів-супресорів здійснюється шляхом утворення делецій, а активація протоонкогенів – точкових мутацій або хромосомних перебудов. Останні можуть грати більш важливу роль у розвитку радіаційного канцерогенезу. Підвищення індивідуальної радіаційної чутливості на генетичному рівні порівняно із середніми популяційними показниками є фактором високого канцерогенного ризику. У цьому зв'язку доцільно проводити довгостроковий цитогенетичний моніторинг з використанням G₂-radiation sensitivity assay серед мешканців радіаційно-забруднених територій України.

Ключові слова: іонізуючі випромінювання, радіаційний канцерогенез, генетичні та епігенетичні детермінанти, онкогени, хромосоми, індивідуальна радіаційна чутливість.

GENETIC AND EPIGENETIC DETERMINANTS OF RADIATION CARCINOGENESIS

E.A. Domina

R.E. Kavetsky Institute of experimental pathology, oncology and radiobiology of NAS of Ukraine
Ukraine, 03022, Kyiv, Vasilkivska str., 45
e-mail: edjomina@ukr.net

Due to the negative consequences of the Chernobyl disaster, the problem of radiogenic

cancer is extremely important. Genomic instability has a decisive role in the initiation of radiation carcinogenesis. The genetic and epigenetic determinants underlying cancer of radiation genesis were detailed thus arguing the substantiated search for markers of increased carcinogenic risk. Several studies have indicated the uncertainty in the assessment of carcinogenic risk arising from the exposure of the human body to small doses of ionizing radiation. The radiation-induced inactivation of tumor suppressors' genes occurs through the formation of deletions and activation of proto-oncogenes – point mutations or chromosomal rearrangements. It is suggested that the latter play more important role in the development of radiation carcinogenesis. Increase in the individual radiation sensitivity at the genetic level as compared to the average population indices is a factor of increased cancer risk. In this regard, it is advisable to conduct the long-term cytogenetic monitoring by using G₂-radiation sensitivity assay among the residents of contaminated territories in Ukraine.

Key words: ionizing radiation, radiation carcinogenesis, genetic and epigenetic determinants, oncogenes, chromosomes, individual radiation sensitivity.