

REVIEW

MOLECULAR MECHANISMS OF CELL ALTERATIONS CAUSED BY CHRONIC EXPOSURE TO LOW INTENSITY IONIZING RADIATION DUE TO CHERNOBYL ACCIDENT*E.P. Sidorik*, A.P. Burlaka**R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, 03022, Kyiv, Ukraine***МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ В КЛЕТКАХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НИЗКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ В СВЯЗИ С АВАРИЕЙ НА ЧАЭС***Е.П. Сидорик*, А.П. Бурлака**Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина*

The concept of the pathogenetic disturbances caused by the permanent prolonged exposure to the low doses of ionizing radiation has been put forward on the basis of our own results as well as the analysis of the literature data. Significant changes in the contents and activity of molecular carriers of electrons of the detoxifying and energetic systems of the cell membranes have been revealed in animals kept within the 30-km zone of Chernobyl NPS. Prolonged continuous exposure to the low-intensity ionizing radiation has also been shown to intensify the peroxide radical processes with the shift of the prooxidant-antioxidant balance towards free radical peroxide processes. ESR spectroscopy and spin traps technique has revealed significant increase in superoxide anion-radical generation rate and hydroxyl radical contents in the electron transport chain of endoplasmatic reticulum membranes in the liver. The coordination in the operation of the antioxidative enzymes responsible for the elimination of radical forms of the oxygen has been also disturbed. ESR method and low-temperature technique has detected the nitrosyl complexes of nonheme iron-sulphur proteins in the electron transport chains of the liver and kidney mitochondria. The disturbances of the functioning of adrenodoxine representing the iron-sulphur protein of the adrenal cortex mitochondria have been shown to result in the changes of steroid hydroxylation. The complex of the preventive measures for people in the deleterious environmental conditions should take into account the concept regarding the important role of the radical forms of the oxygen generated in the electron transport chains. **Key Words:** Chernobyl accident, concept of the radiation-induced disturbances, incorporated radionuclides, molecular carriers of electron, radical oxygen forms, prooxidant-antioxidant state, antioxidative enzymes, NO-complexes with iron-sulphur proteins, ESR method and low-temperature technique, spin traps, chemiluminescence technique.

На основе рассмотрения результатов собственных исследований представлена концепция патогенетических нарушений в организме под влиянием постоянного длительного действия малых доз ионизирующего излучения. У животных, пребывающих в 30-километровой зоне ЧАЭС, обнаружены существенные изменения в содержании и активности молекулярных переносчиков электронов детоксицирующей и энергетической систем в мембранах клеток. Длительное постоянное влияние инкорпорированных радионуклидов интенсифицирует перекисные радикальные процессы. Баланс прооксидантно-антиоксидантного состояния нарушается в сторону усиления свободнорадикальных перекисных процессов. При использовании ЭПР-спектроскопии и спиновых ловушек выявлено значительное усиление генерирования супероксидных радикалов-анионов в электронтранспортной цепи (ЭТЦ) мембран эндоплазматического ретикулума печени и повышение содержания гидроксильных радикалов. Получены данные о нарушении координации в функционировании антиоксидантных ферментов, участвующих в элиминировании радикальных форм кислорода. При использовании метода ЭПР и техники низкотемпературной стабилизации установлено образование нитрозильных комплексов негемовых железосерных белков в ЭТЦ митохондрий печени и почек. Нарушение функционирования железосерного белка коры надпочечников — адренодоксина влечет за собой изменения в системе гидроксирования стероидов. Профилактические меры, применяемые для людей, проживающих в экологически опасных зонах аварии на ЧАЭС, для повышения порога устойчивости к радиационному канцерогенезу и ресурса толерантности к преждевременному старению организма, основываются на концепции о ведущей роли генерируемых в ЭТЦ реактивных форм кислорода, которые взаимодействуют с ДНК.

Ключевые слова: авария на ЧАЭС, радиационные нарушения, инкорпорированные радионуклиды, молекулярные переносчики электронов, реактивные формы кислорода, прооксидантно-антиоксидантное состояние, комплексы NO с железосерными белками, метод ЭПР, техника низкотемпературной стабилизации, спиновые ловушки, метод хемилуминесценции.

Received: May 24, 2000.

*Correspondence. Fax: (380-44) 267-1656

Используемые сокращения: ПОЛ — перекисное окисление липидов; РФК — радикальные формы кислорода; СОД — супероксиддисмутаза; ЭТЦ — электронтранспортные цепи.

За 14 лет, прошедших после аварии на Чернобыльской ЧАЭС, опубликованы работы, свидетельствующие о биологической эффективности ионизирующей радиации низкой мощности дозы в условиях инкорпорирования радионуклидов. Акту-

альной задачей является изучение молекулярных механизмов формирования нарушений в организме, обусловленных хроническим действием ионизирующей радиации, а также разработка лечебно-профилактических мероприятий в зонах аварии на ЧАЭС [1, 2].

В настоящей работе обобщены данные собственных исследований о роли РФК, генерируемых в ЭТЦ мембран клетки, а также оксида азота (NO) и его радикальных форм в развитии повреждений в клетке и организме в целом при воздействии ионизирующего излучения инкорпорированных радионуклидов.

Исследования были проведены на белых беспородных крысах, которые содержались 1–2 года на экспериментальной базе в Чернобыле. Описание условий содержания животных, спектральный состав и активность радионуклидов в рационе, а также в органах и тканях животных, расчеты радиационных нагрузок у животных по внутренней компоненте за счет инкорпорированных радионуклидов приведены в работе [3]. Контрольную группу составили животные, которых в это же время содержали в обычных условиях вивария Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии (ИЭПОР) им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины в Киеве. Некоторые показатели у экспериментальных животных сравнивали с их значениями, полученными до апреля 1986 г.

Одной из задач исследований явилось изучение супероксидного радикала-аниона, генерируемого в ЭТЦ мембран эндоплазматического ретикулума печени, а также гидроксильного радикала для определения роли РФК в запуске молекулярных механизмов формирования радиационных повреждений в условиях длительного постоянного действия ионизирующего излучения низкой мощности дозы. Методика исследований приведена в работах [4, 5]. Количественное определение скорости генерирования супероксидных радикалов в мембранах эндоплазматического ретикулума проводили по окислению спиновой ловушки — хлоргидрата гидросиламина-2,2,6,6-тетраметил-4-оксипиперидина до соответствующего стабильного нитроксильного радикала с последующей регистрацией методом ЭПР. Скорость накопления нитроксильных радикалов соответствовала скорости генерирования супероксидных радикалов-анионов (в нмоль на 1 мг белка за 1 мин). Уровень накопления гидроксильных радикалов оценивали с помощью ловушки, в качестве которой служил диметилсульфоксид; образующиеся метиловые радикалы определяли методом спектрофлуориметрии.

В соответствии с современными представлениями [6, 7] в процессе функционирования ЭТЦ в мембранах эндоплазматического ретикулума наиболее интенсивно из РФК генерируются супероксидные радикал-анионы, основными источниками образования которых являются цитохром P450 и НАДФ-Н-цитохром P450 редуктаза. Источниками наиболее реакционноспособных гидроксильных

радикалов являются супероксидные радикалы-анионы и перекись водорода.

В условиях применения спиновых ловушек и метода ЭПР нами впервые выявлено многократное повышение скорости генерирования супероксидных радикалов-анионов в ЭТЦ мембран эндоплазматического ретикулума печени, а также содержания гидроксильных радикалов в условиях воздействия на животных на протяжении 1,5 года и более ионизирующего излучения инкорпорированных радионуклидов в малых дозах в зоне аварии на ЧАЭС.

Скорость генерирования супероксидных радикалов-анионов в микросомах печени животных, находившихся в зоне аварии на ЧАЭС, равнялась 1,17–1,91 нмоль на 1 мг белка в 1 мин. В мембранах эндоплазматического ретикулума печени животных, которые содержались на стандартной диете в виварии ИЭПОР в Киеве, скорость накопления супероксидных радикалов-анионов составила 0,20–0,66 нмоль на 1 мг белка за 1 мин. (рис. 1). Содержание гидроксильных радикалов у животных в Чернобыле было на уровне 0,050–0,180 отн. ед., а в группе животных, которые содержались в Киеве, — 0,014–0,070 отн. ед.

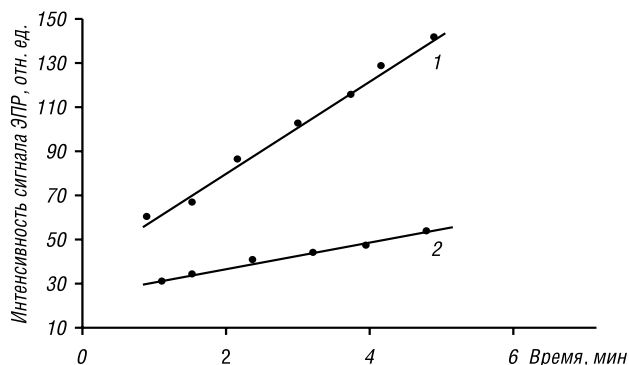


Рис. 1. Скорость образования супероксидных радикалов-анионов в микросомах печени животных: 1 — в 30-километровой зоне аварии на ЧАЭС; 2 — в г. Киеве

Полученные нами данные подтверждают исследования [8] систем генерирования и утилизации активных форм кислорода при длительном воздействии на мышей ионизирующего излучения в дозе 0,06–0,54 сГр. При измерении скорости ферментативного генерирования супероксидных радикалов в микросомальных и митохондриальных мембранах печени у мышей было выявлено повышение этого параметра в 1,5 раза в микросомах при неизменных значениях в митохондриях.

РФК инициируют развитие цепных свободнорадикальных реакций в липидах и в этой связи возможна корреляция между повышением скорости генерирования супероксидных радикалов-анионов, содержанием гидроксильных радикалов и интенсивностью ПОЛ. Нами было выявлено [1, 9], что уровень окислительных свободнорадикальных процессов в печени и в крови крыс, которые находились на протяжении 1,5 года и более в Чернобыле, значительно повышается по сравнению с группой

животных, содержащихся на обычном рационе в Киеве. Анализ хемиллюминограмм свидетельствует о нарушении баланса про- и антиоксидантов в сторону интенсификации свободнорадикальных процессов перекисного типа и снижении антиоксидантной активности ферментативной природы.

При изучении спонтанной и индуцированной хемиллюминесценции с использованием ХЛМ1Ц-О1 и анализатора хемиллюминограмм у крыс, которые находились в течение 5–6 мес в зоне ЧАЭС через 7 лет после аварии [10], выявлено повышение показателей общей светосуммы на 20%, скорости окисления липидов на 42%, а также угнетение активности антиоксидантной системы.

При пероральном введении крысам линии Вистар цезия-137, стронция-90 и их смеси на протяжении 12 мес в дозах 2,4–2,7 сГр и 4–6 сГр соответственно выявлена инициация постепенного накопления диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, что свидетельствует об интенсификации нарушений в системе свободнорадикального перекисного окисления. Показано, что бета-излучение стронция-90 вызывает преимущественно изменения в печени, а гамма-кванты цезия-137 инициируют нарушения показателей ПОЛ в тканях головного мозга [11]. При хроническом постоянном воздействии ионизирующего излучения инкорпорированных радионуклидов возникает уменьшение количества фосфолипидов в общей фракции липидов клетки, дисбаланс содержания фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в органах.

В результате исследований, выполненных в последние годы [12, 13], установлена биоэффektorная роль фосфолипидов и полиненасыщенных жирных кислот, при этом свободнорадикальное окисление липидов активными формами кислорода рассматривается как один из путей синтеза эффекторных молекул. Липиды выполняют роль регуляторов внутриклеточных биохимических реакций, являются также межклеточными медиаторами, участвуют в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

У крыс, находившихся в 30-километровой зоне ЧАЭС на протяжении 12–24 мес, в отдаленный период обнаружено нарушение координации функционирования ключевых антиоксидантных ферментов (СОД и каталазы) в печени и эритроцитах крови при элиминации РФК [1, 2, 9].

Через 15 и 18 мес в печени крыс, содержащихся в Чернобыле, выявлено повышение активности СОД ($17,80 \pm 1,38$ отн. ед., $19,20 \pm 1,90$ отн. ед.) по сравнению с группой контроля в эти же сроки ($15,60 \pm 1,25$ отн. ед., $15,72 \pm 1,93$ отн. ед.). Установлено также повышение активности СОД в эритроцитах в сроки 12, 15, 18 и 24 мес содержания животных в Чернобыле ($6,82 \pm 0,35$; $7,52 \pm 0,43$; $9,13 \pm 0,60$; $8,50 \pm 0,20$ отн. ед.) по сравнению с контрольной группой в те же сроки ($5,20 \pm 0,22$; $5,24 \pm 0,40$; $5,82 \pm 0,41$; $4,90 \pm 0,31$ отн. ед.). Повышение активности СОД на этапе дисмутации супероксидных радикалов-анионов в

печени и эритроцитах крови у животных, содержащихся в зоне ЧАЭС, следует рассматривать в качестве защитно-компенсаторной реакции. В соответствии с представлениями [7, 14] при нарушении донорно-акцепторного равновесия интермедиатов окислительно-восстановительных процессов в НАДФ-Н-зависимой ЭТЦ эндоплазматического ретикулаума возможно повышение активности СОД в условиях повышения концентрации доноров электронов или угнетение активности фермента при накоплении акцепторов электронов.

Длительное на протяжении 12–24 мес содержание крыс в 30-километровой зоне аварии на ЧАЭС приводит к снижению функциональной способности каталазы — ферментативной системы инактивации перекиси водорода [9]. На 12-м, 15-м, 18-м месяцах у крыс, которые находились в Чернобыле, отмечено снижение активности каталазы в печени ($84,6 \pm 8,8$; $80,6 \pm 5,4$; $73,2 \pm 4,1$ отн. ед.) по сравнению с животными контрольной группы в эти же сроки ($102,6 \pm 7,0$; $105,2 \pm 7,8$; $100,8 \pm 7,4$ отн. ед.). Через 12, 15, 18, 24 мес показано последовательное снижение активности каталазы в эритроцитах ($0,93 \pm 0,02$; $0,86 \pm 0,04$; $0,81 \pm 0,03$; $0,71 \pm 0,06$ отн. ед.) у животных, находящихся в Чернобыле, по сравнению с контрольной группой в те же сроки ($1,03 \pm 0,08$; $1,02 \pm 0,07$; $1,00 \pm 0,03$; $0,96 \pm 0,03$ отн. ед.). Снижение активности каталазы в печени и эритроцитах животных, которых содержали в 30-километровой зоне ЧАЭС, свидетельствует об истощении этой ферментативной системы и может быть обусловлено как снижением скорости синтеза, так и ускорением деструкции каталазы.

В результате систематических многолетних исследований выявлены регуляторные нарушения липоперекисного каскада у детей из регионов, загрязненных радионуклидами в связи с аварией на ЧАЭС [15]. Установлено 47 линейных корреляций содержания метаболитов ПОЛ (диеновых конъюгатов, кетодиенов и карбониллов) с дозами радиации низкой мощности. Авторы на основании полученных данных приходят к выводу о радиогенной природе обнаруженных патологических состояний у детей в возрасте до 7 лет. Высказывается предположение, что причиной обнаруженных явлений у детей может быть развитие свободнорадикальных реакций перекисного типа при дефиците незаменимых липидных биоантиоксидантов (витаминов Е и А). Для всех загрязненных радионуклидами территорий ($1–40$ Ки/км²) повышение радионагрузок на детей (до 7 сЗв по цезию-137) прямо коррелирует с повышением уровней катаболитов липоперекисного каскада и обратно — со снижением уровня биоантиоксидантов. Состояние напряжения функционирования антиоксидантных систем организма при внутреннем облучении (радиогенный окислительный стресс) в связи с резким ухудшением экологической обстановки и интенсивным радионуклидным загрязнением вследствие аварии на

ЧАЭС возникает в результате либо высокого уровня образования РФК, либо недостаточной эффективности антиоксидантных механизмов.

В ряде работ [16–18] показана кардинальная роль реакций взаимодействия РФК в молекулярных механизмах повреждения. РФК вызывают окисление пуриновых оснований, однонитевые разрывы ДНК, явление ускоренного укорочения теломерных участков ДНК [19, 20]. Одним из показателей окислительного повреждения, вызываемых РФК, является появление продуктов окисления гуанина в молекуле ДНК: 8-оксигуанина, 8-гидроксигуанина, 8-гидроксидезоксигуанозина [21–23]. В качестве показателя окислительного стресса обычно определяется 8-оксигуанин и его таутомерная форма—8-гидроксигуанин.

Получены результаты, подтверждающие свободнорадикальный характер окисления ДНК. Выявлено, что, например, при использовании метода ЭПР [24], введение спиновых ловушек PBN и 4-ОН-ТЕМРО приводит к снижению уровня эндогенного окисления ДНК. При изучении уровня окисления до и после введения спиновых ловушек авторы применяли модифицированный метод для измерения 8-гидроксидезоксигуанозина.

В связи с аварией на ЧАЭС представляются существенными данные о пострадиационных изменениях ДНК животных, которые в течение длительного времени подвергались непрерывному воздействию ионизирующего излучения низкой мощности. В работе [25] методами ИК-спектроскопии, электрофореза, вискозиметрии изучены изменения физико-химических характеристик ДНК органов животных 4–7-го поколений, подвергнутых хроническому воздействию ионизирующего излучения в 30-километровой зоне ЧАЭС. С увеличением возраста и поколений животных в зоне ЧАЭС для фракции высокомолекулярной ДНК (мол. масса 10^6 – 10^7 D) характерно существенное изменение молекулярной массы. Показательно, что у 12-месячных животных 6-го поколения и 6-месячных 7-го почти вся ДНК состояла из низкомолекулярной фракции. В контрольных образцах ДНК соотношение высокомолекулярной и низкомолекулярной фракций составляло от 98 : 2 до 94 : 6. У животных, которые содержались в 30-километровой зоне ЧАЭС, отмечено увеличение числа однонитевых разрывов на молекулу. Следует полагать, что увеличение количества низкомолекулярной фракции ДНК и уменьшение молекулярной массы высокомолекулярной ДНК обусловлено преимущественным накоплением однонитевых разрывов в молекулах. Результаты исследований низкомолекулярной ДНК методом ИК-спектроскопии у животных в зоне ЧАЭС свидетельствуют о том, что эта фракция обогащена ГЦ-парами. Под действием РФК может происходить дезаминирование гуанина и аденина, что ведет к образованию соответственно ксантина и гипоксантина в составе ДНК с выраженным мутагенным действием [20].

Действие РФК на ДНК митохондрий может приводить к нарушению синтеза белков — молекулярных переносчиков электронов дыхательной цепи. В соответствии с современными представлениями вероятность повреждения ДНК митохондрий коррелирует со скоростью образования супероксидных радикалов—анионов в их внутренних мембранах. В связи с аварией на ЧАЭС проведено изучение функционирования негемовых железосерных белков N-типа в мембранах митохондрий органов, обеспечивающих транспорт электронов и координирующих первый пункт окислительного фосфорилирования в органах животных, которые на протяжении 1–1,5 года находились в 30-километровой зоне ЧАЭС. В условиях длительного постоянного действия ионизирующего излучения низкой мощности дозы на животных, находящихся в зоне аварии, при использовании метода ЭПР и техники низкотемпературной стабилизации объектов (77K) выявлено образование нитрозильных комплексов негемовых железосерных белков N-типа (сигнал ЭПР с $g = 2,03$) в ЭТЦ митохондрий печени и других органов (рис. 2) [26]. Образование нитрозильных комплексов в печени и почках при длительном инкорпорировании радионуклидов является одним из существенных показателей в изменении эффективности функционирования молекулярных переносчиков электронов — железосерных центров N-типа энергетической системы митохондрий.

В последнее время обсуждается возможное участие динитрозильных комплексов железа в стабилизации и транспортировке NO. В исследованиях [27] продемонстрирована возможность регуляции структуры и стабильности динитрозильного комплекса железа редокс-потенциалом среды в зависимости от насыщения кислородом. Исследованы окислительно-восстановительные реакции и стабильность динитрозильных комплексов железа с тиолсодержащими лигандами методами ЭПР и Мессбауэровской спектроскопии как потенциальных доноров и переносчиков NO. Следует полагать, что действие NO, одного из универсальных регуляторов метаболических процессов, обеспечивается его обратимым включением в динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами, которыми могут быть тиоловые группы бел-

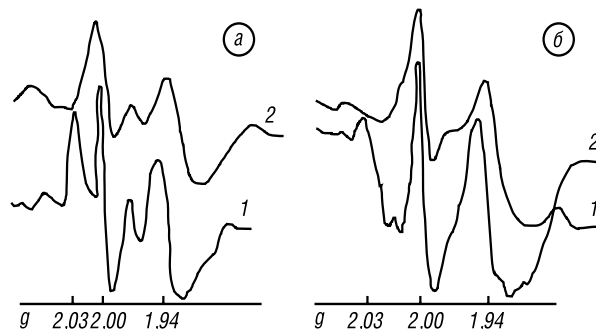


Рис. 2. Спектры ЭПР печени (а) и почек (б) в условиях длительного постоянного действия ионизирующего излучения низкой мощности дозы: 1 — в 30-километровой зоне аварии на ЧАЭС; 2 — в г. Киеве

ков и низкомолекулярные тиолы, что защищает NO от окисления РФК и способствует переносу от клеток–доноров NO к клеткам–мишеням его действия. Эндогенный NO может выступать в роли акцептора супероксидного радикала–аниона, в этой связи возможно формирование радиорезистентности на основе использования NO–зависимых механизмов, в частности его доноров. Следует подчеркнуть, что NO проявляет цитостатическую активность и может выступать в качестве эффекторного агента, участвуя также в процессах апоптоза [28].

Одним из важнейших патогенетических звеньев в условиях длительного постоянного воздействия излучения низкой мощности является нарушение нейрогуморальных и эндокринных взаимосвязей [2, 29, 30].

В экспериментах, проведенных на белых беспородных крысах–самках, через 1,5–2 года пребывания их в 30–километровой зоне ЧАЭС, нами при изучении методом ЭПР при 77К обнаружены изменения в содержании железосерных белков ЭТЦ митохондрий коры надпочечников (сигнал ЭПР с $g = 1,94$), что свидетельствует об уменьшении вклада адренодоксина в обеспечение эффективности реакций гидроксирования стероидов. Характеристический спектр ЭПР надпочечников животного после длительного постоянного воздействия ионизирующей радиации низкой мощности дозы в диапазоне фактора спектроскопического расщепления 1,94–2,007 представлен на рис. 3.

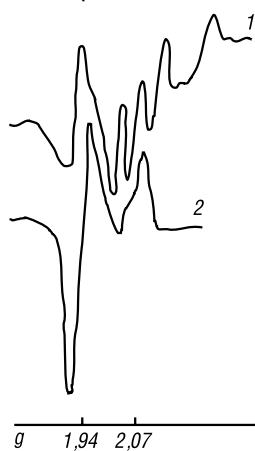


Рис. 3. Спектры ЭПР надпочечников животных, содержащихся в условиях длительного постоянного действия ионизирующего излучения низкой мощности дозы: 1 — в 30–километровой зоне аварии на ЧАЭС; 2 — в г. Киеве

Такого рода данные о железосерном белке были получены нами ранее [31, 32] при развитии опухолей яичников, вызванных нарушением гормонального баланса (рис. 4), при этом выявлена корреляция между содержанием молекулярного переносчика электронов гидроксильной системы коры надпочечников — адренодоксина и стадиями опухолевого процесса. Следует полагать, что уменьшение в несколько раз интенсивности сигнала ЭПР, характеризующего содержание адренодоксина, как в условиях длительного постоянного действия ионизирующего излучения низкой мощности дозы, так и у животных с опухолями яичников вследствие

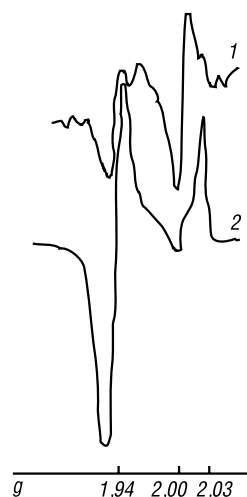


Рис. 4. Спектры ЭПР надпочечников животных при развитии опухолей яичника в условиях нарушения гормонального баланса: 1 — опухоль яичника; 2 — контроль

нарушения гормонального баланса, является неблагоприятным прогностическим признаком.

Наряду с этим в коре надпочечников у животных, которые находились в 30–километровой зоне ЧАЭС, обнаружен сигнал ЭПР с триплетной структурой при $g = 2,007$ (рис. 3). Такого рода сигнал ЭПР с $g = 2,007$ был нами ранее [32] выявлен в надпочечниках при развитии опухолей молочной железы, индуцированных 7,12–ДМБА (рис. 5). В соответствии с представлениями [32, 33] повреждение клеток в коре надпочечников под влиянием избирательного действия канцерогенного углеводорода 7,12–ДМБА имеет существенное значение в индуцировании злокачественных опухолей молочной железы. Возникновение сигнала ЭПР с $g = 2,007$ связано с тем, что хроническое действие ионизирующего излучения инкорпорированных радионуклидов вызывает нарушение структурно–функциональной организации коры надпочечников, играющих важнейшую роль в гидроксировании стероидных гормонов. Следует отметить идентичность ЭТЦ гидроксирования стероидов в надпо–

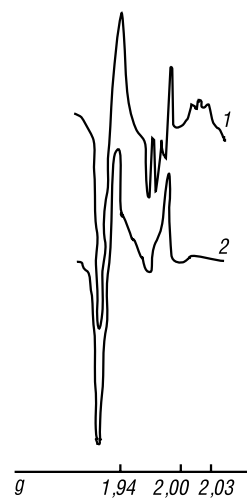


Рис. 5. Спектры ЭПР надпочечников животных при развитии опухолей молочной железы, индуцированных 7,12–ДМБА: 1 — начальный период канцерогенеза; 2 — контроль

чечниках и яичниках, о чем свидетельствует также одинаковый состав сигналов в спектрах ЭПР этих органов в области g -факторов 1,9–2,4, что является показателем существования общих метаболических путей трансформации стероидных гормонов.

Нарушения в системе переноса электронов митохондрий коры надпочечников в условиях хронического действия ионизирующего излучения низкой мощности дозы инкорпорированных радионуклидов в связи с аварией на ЧАЭС вызывают изменения в режимах гидроксирования стероидов, что может играть существенную роль в механизме развития новообразований в надпочечниках, яичниках, молочных железах. В соответствии с представлениями, которые обоснованы в работах Р.Е. Кавецкого [34], следует исходить из принципиальных положений о взаимозависимости явлений, которые происходят в организме как в целостной системе.

В соответствии с современными представлениями о генезе образования NO и его радикальных форм, супероксидных радикал-анионов ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильных радикалов ($\cdot OH$), пероксинитрита ($ONOO^-$) их роль в молекулярных механизмах радиационного канцерогенеза получает всеобщее признание. Супероксидный радикал-анион кислорода, NO и преимущественно пероксинитрит являются наиболее важными среди активных молекулярных форм, которые повреждают мембраны и ДНК (рис. 6)

Анализ комплекса данных о скорости генерирования и содержании радикальных форм кислорода в ЭТЦ мембран эндоплазматического ретикула, свободнорадикальных состояниях перекисного типа и прооксидантно-антиоксидантном гомеостазе, состоянии ключевых ферментативных антиоксидативных систем, содержании негемовых железосерных белков ЭТЦ митохондрий свидетельствует о количественных и качественных изменениях в организме животных в условиях хронического постоянного действия ионизирующей радиации низкой мощности дозы за счет инкорпорированных радионуклидов.

Благодаря своеобразию обнаруженных изменений и определенной избирательности воздействия излучения представляется возможным выделить

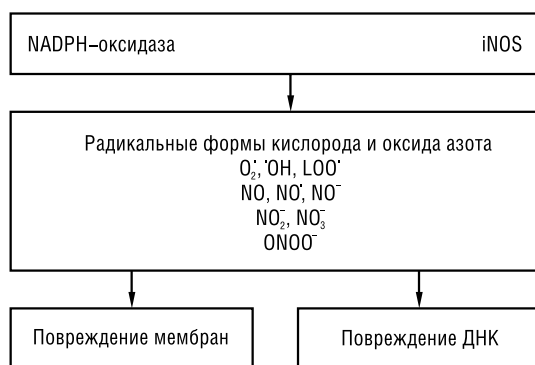


Рис. 6. Участие РФК и NO в молекулярных механизмах радиационного канцерогенеза

радиационный эффект малых доз из комплекса сопутствующих факторов. Следует полагать, что фундаментальные исследования с применением современных методов для выяснения молекулярных механизмов действия малых доз ионизирующего излучения (менее 20 сГр) [2] являются основой для выработки критериев безопасности и при решении медицинских проблем.

Стохастическая оценка последствий в связи с пролонгированным радиоэкологическим синдромом требует новой методологии. С целью уменьшения возможных онкологических последствий, обусловленных хроническим действием ионизирующего излучения низкой мощности дозы преимущественно за счет инкорпорированных радионуклидов после аварии на ЧАЭС, должны быть приняты необходимые усилия для снижения риска развития радиационно-индуцированных опухолей.

К наиболее актуальным проблемам, решению которых Научный комитет по действию атомной радиации ООН предполагает уделить особое внимание при подготовке сводного доклада к 2002 г., отнесены радиационный канцерогенез и оценка последствий облучения больших контингентов населения.

Разработку путей и методов противолучевой защиты в условиях длительного действия ионизирующей радиации низкой мощности дозы следует проводить с учетом ресурса адаптационных возможностей организма. Лечебно-профилактические мероприятия в связи с аварией на ЧАЭС по радиоэкологической защите населения, проживающего в неблагоприятных зонах, которые необходимо проводить для повышения порога устойчивости к радиационному канцерогенезу и ресурса толерантности к преждевременному старению организма, должны быть основаны на систематической регуляции процессов жизнедеятельности путем применения разработанных в последнее время комплексов природных средств с использованием современных технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорик ЕП, Дружина НА, Бурлака АП, Пухова ГГ, Жданова НН, Торбин ВФ. Современные подходы к профилактике радиационных патогенетических нарушений в организме в связи с аварией на Чернобыльской АЭС на основе концепции о ведущей роли радикальных форм кислорода в формировании повреждений. В: IV Международная научно-техническая конференция. Итоги 8 лет работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Чернобыль, 1996; 2: 203–13.
2. Chornobyl Catastrophe. VG Barjakhtar, ed. Kyiv: Editorial house of annual issue. Export of Ukraine, 1997. 573 p.
3. Серкиз ЯИ, Липская АИ, Пинчук ЛБ, Тришин ВВ, Катаевский ЮФ, Коваль ГН. Сообщение 1. Модель эксперимента. Радиационные нагрузки у животных, постоянно находившихся в условиях внешнего и внутреннего радиационного воздействия в зоне ЧАЭС. Радиобиология 1991; 31: 629–34.
4. Сидорик ЕП, Дружина МО, Бурлака АП, Данко МЙ, Пухова ГГ, Жданова НМ, Школьный АТ. Регуляторный вплив меланіну грибного походження на

швидкість генерування і вміст радикальних форм кисню у мітосомах печінки тварин, які знаходились тривалий час у зоні аварії на Чорнобильській АЕС. Доп Акад наук України 1994; **9**: 174–7.

5. **Сидорик ЄП, Бурлака АП, Дружина МО.** Радикальні форми кисню — критичний фактор у пусковому механізмі радіаційного канцерогенезу в умовах тривалої дії малих доз іонізуючої радіації. Укр радіол журн 1996; **4**: 77–8.

6. Cytochrome P-450; Biochemistry and Biophysics. Proceedings of the 7th International conference. Moscow: INCO-TNC, 1992. 673 p.

7. **Сидорик ЄП, Баглей ЕА, Данко МИ.** Биохимическая люминесценция клеток при опухолевом процессе. Киев: Наук думка, 1989. 220 с.

8. **Найдич ВИ.** Основные результаты научных исследований в области радиобиологии и радиозологии в 1997 г. Радиационная биология и радиозология 1998; **38**: 303–14.

9. **Дружина МО, Пухова ГГ, Бурлака АП, Жданова НМ, Сидорик ЄП.** Процеси перекисного окислення в системі крові та їх корекція меланіном у тварин в зоні впливу аварії на Чорнобильській АЕС. Укр радіол журн 1994; **3**: 271–3.

10. **Алексеева ИМ, Алексюк ЛЛ, Бризгина ТМ, Павлович СИ, Макогон НВ, Никоненко ИР, Сухина ВС, Лушнікова ІВ.** Біохімічні та морфологічні зміни у печінці щурів із зони аварії на ЧАЕС та таких, що зазнали опромінення інкорпорованим ¹³⁷Cs в умовах м. Києва. Укр радіол журн 1997; **5**: 63–6.

11. **Мойсенко МІ.** Дозові навантаження від інкорпорованих радіонуклідів та порушення процесів перекисного окислення ліпідів у тварин [Автореф дис... д-ра біол наук]. Київ: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології. 1997. 46 с.

12. **Дятловицкая ЭВ, Безуглов ВВ.** Липиды как биоэффекторы. Введение. Биохимия 1998; **63**: 3–5.

13. **Когтева ГС, Безуглов ВВ.** Ненасыщенные жирные кислоты как эндогенные биорегуляторы. Биохимия 1998; **63**: 6–15.

14. **Маринов БС, Обидин АБ, Гуляева НВ.** Изменение активности супероксиддисмутазы под действием доноров и акцепторов электронов. Биохимия 1987; **52**: 846–9.

15. **Нейфах ЕА, Алимбекова АИ, Иваненко ГФ.** Радиогенный липоперекисный стресс детей, сопряженный с дефицитами незаменимых антиоксидантов. Биохимия 1998; **63**: 1144–54.

16. **Imlay JA, Linn S.** DNA damage and oxygen radical toxicity. Science 1988; **240**: 1302–9.

17. **Adelman R, Saul RL, Ames BN.** Oxidative damage to DNA: relation to species metabolic rate and life span. Proc Natl Acad Sci USA 1988; **85**: 2706–8.

18. **Wiseman H, Halliwell B.** Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. Biochem J 1996; **313**: 17–29.

19. **Скулачев ВП.** О биохимических механизмах эволюции и роли кислорода (гипотеза). Биохимия 1998; **63**: 1570–9.

20. **Пескин АВ.** Взаимодействие активного кислорода с ДНК. Биохимия 1997; **62**: 1571–8.

21. **Fraga CG, Shigenaga MK, Park JW, Degan P, Ames BN.** Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. Proc Natl Acad Sci USA 1990; **87**: 4533–7.

22. **Park EM, Shigenaga MK, Degan P, Korn TS, Kitzler JW, Wehr CM, Kolachana P, Ames BN.** Assay of excised oxidative DNA lesions: isolation of 8-oxoguanine and its nucleoside derivatives from biological fluids with monoclonal activity column. Proc Natl Acad Sci USA 1992; **89**: 3375–9.

23. **Malins DC, Holmes EH, Polissar NL, Gunselman SJ.** The etiology of breast cancer: characteristic alterations in hydroxyl radical induced DNA base lesions during oncogenesis with potential for evaluating incidence risk. Cancer 1993; **71**: 3036–43.

24. **Жижина ГП, Миль ЕМ, Бинюков ВИ, Обухова ЛК.** Ингибирование эндогенного окисления ДНК спиновыми ловушками. Биофизика 1998; **43**: 35–9.

25. **Благой ЮП, Корнілова СВ, Леонтьев ВС, Сопокін ВА, Гладченко ГО, Валєєв ВА, Григор'єв ДН, Капінос ЛЄ.** Зміна властивостей ДНК тварин при хронічній дії іонізуючого випромінювання. Докл Акад наук України 1993; **10**: 173–7.

26. **Сидорик ЄП, Бурлака АП, Дружина НА.** Образование нитрозильных комплексов негемового железа электронтранспортной цепи митохондрий печени и почек при длительном воздействии ионизирующей радиации низкой интенсивности в зоне аварии на Чернобыльской АЭС. Доп Нац Акад наук України 1995; **12**: 127–9.

27. **Лобышева ИИ, Серезенков ВА, Стукан РА, Боуман МК, Ванин АФ.** Окислительно-восстановительные реакции и стабильность динитрозильных комплексов железа с тиолсодержащими лигандами как потенциальных доноров и переносчиков оксида азота. Биохимия 1997; **62**: 934–42.

28. Nitric Oxide: Biochemistry, molecular biology and Therapeutic Implications. L Ignarro, F Murad, eds. Adv Pharmacol 1995. 516 p.

29. **Дедов АИ, Дедов ИИ, Степаненко ВФ.** Радиационная эндокринология. Москва: Медицина, 1993. 208 с.

30. **Горбань ЄМ.** Ендокринна система в умовах дії низьких доз іонізуючого випромінювання. Укр радіол журн 1996; **4**: 96–103.

31. **Эмануэль НМ, Кавецкий РЕ, Тарусов БН, Сидорик ЕП.** Биофизика рака. Киев: Наук думка, 1976. 295 с.

32. **Сидорик ЕП.** Биофизические аспекты канцерогенеза и антиканцерогенеза. В: Проблемы канцерогенеза и антиканцерогенеза. Киев: Наук думка, 1979: 52–109.

33. **Хаггинс Ч.** Рак и некрозы, вызванные избирательным действием углеводов. В: Горизонты биохимии. Москва: Изд-во иностр лит, 1964: 380–91.

34. **Кавецкий РЕ.** Реактивность организма и опухолевый рост. Избранные труды. Киев: Наук думка, 1981. 429 с.