

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(29)

2023 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

**Журнал включен в** Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

## Журнал зарегистрирован

Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.04.23  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 130 экз.  
Усл. печ. л. 15,5. Уч.-изд. л. 9,7.  
Зак. 165.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и  
экологии человека»  
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП  
«Редакция газеты  
«Гомельская праўда»  
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

## Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., доцент, отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), Д.В. Кравченко (к.м.н.), А.Н. Лызинов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мишура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надьров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саивончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

## Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Е.Л. Богдан (Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н., доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

**Адрес редакции** 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,

ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: [mbp@rcrm.by](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2023

№ 1(29)

2023

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи****Reviews and problem articles**

**Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров, Ю.И. Галицкая**

Патофизиологические аспекты свободнорадикальных механизмов формирования кожных рубцов

6

**D. Evseenko, Z. Dundarov, Y. Galitskaya**

Pathophysiological aspects of free radical mechanisms of formation of skin scars

**Н.Д. Пузан, И.А. Чешик**

Молекулярные механизмы действия ионизирующего излучения. Влияние облучения на белок (обзор литературы)

14

**N.D. Puzan, I.A. Cheshik**

Molecular mechanisms of effects of ionizing radiation action. Irradiation effect on protein (literary review)

**Медико-биологические проблемы****Medical-biological problems**

**Али Адиб Хуссейн Али, О.Е. Кузнецов**  
Элементный состав тканей в норме и при ожирении у крыс линии Wistar

27

**A.A.H. Ali, O.E. Kuznetsov**

Elemental composition of tissues in normal and obese Wistar rats

**Е.К. Нилова, К.Н. Буздалькин**

Методы экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории в чрезвычайных ситуациях

35

**E.K. Nilova, K.N. Buzdalkin**

Methods for express assessment of the radiation situation using a mobile laboratory in emergency situations

**О.В. Шаховская, М.Н. Стародубцева, Е.А. Медведева**

Характеристика радиочувствительности организмов с помощью параметров редокс-свойств плазмы крови

43

**O.V. Shakhovskaya, M.N. Starodubtseva, A.A. Miadzvedzeva**

Characteristics of radiosensitivity of organisms using parameters of redox properties of blood plasma

**Клиническая медицина****Clinical medicine**

**А.Ю. Захарко, Т.В. Статкевич, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко**

Факторы риска артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением и гипертензивными расстройствами беременности в анамнезе

49

**A.Yu. Zaharko, T.V. Statkevich, A.S. Podgor-naya, O.V. Murashko**

Risk factors for arterial hypertension in women with abdominal obesity and hypertensive disorders of pregnancy in the history

**Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, И.В. Веялкин, Ж.Н. Пугачева, Д.А. Близин, Н.Н. Климович**  
Анализ эпидемиологических показателей множественной миеломы и клинических факторов, влияющих на течение заболевания

55

**Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, I.V. Veyalkin, J.N. Pugacheva, D.A. Blizin, N.N. Klimkovich**  
Analysis of the epidemiological characteristics of multiple myeloma and clinical factors affecting the course of the disease

- А.В. Коротаев, А.М. Пристром, Е.П. Науменко, С.Н. Коржева, Л.Ф. Ларенко, Я.Л. Навменова**  
Изменения биомеханики контрактильности миокарда левого желудочка: результаты проспективного динамического наблюдения 62
- А.V. Korotaev, A.M. Pristrom, E.P. Naumenko, S.N. Korzheva, L.F. Larenko, Ya.L. Navmenova**  
Changes in the biomechanics of contractility of the myocardium of the left ventricle: results of prospective follow-up
- Д.К. Новик, В.Н. Мартинков, И.В. Веялкин, И.А. Искров, А.Е. Силин, Т.А. Рачкова, Н.Ф. Василевская, М.А. Бобырев, Ж.Н. Меренкова, Л.Л. Наваро, А.С. Урюпин, А.Л. Усс**  
Региональные особенности первичной заболеваемости хроническими Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями в Беларуси 67
- D. Novik, V. Martinkov, I. Veyalkin, I. Iskrov, A. Silin, T. Rachkova, N. Vasilevskaya, M. Bobyrev, Zh. Merenkova, L. Navaro, A. Uryupin, A. Uss**  
Regional features of the incidence of chronic Ph-negative myeloproliferative neoplasms in Belarus
- О.Л. Никифорова, Н.В. Галиновская, Е.В. Воропаев**  
Оценка качества жизни пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах 75
- O.L. Nikiforova, N.V. Galinovskaya, E.V. Voropaev**  
Assessment of the quality of life of patients who have had COVID-19 infection, in mild and moderate forms
- А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, О.В. Мурашко, К.В. Бронская**  
Миомэктомия: хирургическая тактика, репродуктивные исходы 82
- A.S. Podgornaya, A.Yu. Zaharko, O.V. Murashko, K.V. Bronskaya**  
Myomectomy: surgical tactics, reproductive outcomes
- Ю.И. Ярец**  
Показатели иммунного статуса у пациентов с хроническими ранами в зависимости от стадии инфекционного процесса и структуры микробиоты раны 89
- Y.I. Yarets**  
Indicators of the immune status in patients with chronic wounds depending on the stage of the infectious process and the structure of the wound microbiota
- N.V. Kholupko, E.N. Vaschenko, Ya.L. Navmenova, M. Wisham, A.E. Filyustin, A.V. Korotaev, E.N. Kholupko, V.A. Zhuravlev, M.G. Rusalenko**  
A clinical case of ectopic ACTH syndrome: diagnostic difficulties 99
- Н.В. Холупко, Е.Н. Ващенко, Я.Л. Навменова, М. Вишам, А.Е. Филюстин, А.В. Коротаев, Е.Н. Холупко, В.А. Журавлев, М.Г. Русаленко**  
АКТГ-синдром: трудности диагностики

**Обмен опытом****Experience exchange**

- Е.В. Дорофей**  
Отношение подростков, проживающих в зоне наблюдения Белорусской АЭС, к радиационной безопасности 105
- E.V. Dorofei**  
Attitude of teenagers living in the supervision zone of the Belarusian NPP to radiation safety

**Н.Г. Кадочкина, Е.В. Родина, А.П. Саливончик, Д.И. Гавриленко**

Клинический случай: кардиальный синкопе у пожилой пациентки

110

**N.G. Kadochkina, E.V. Rodzina, A.P. Salivontchik, D.I. Haurilenka**

Cardiac syncope in an elderly patient: a clinical case from practice

**В.С. Смирнов, А.О. Жарикова, О.И. Ананченко, О.И. Дудузова, А.В. Жарикова**

Энцефалит Расмуссена (обзор и клинический случай)

116

**V.S. Smirnov, A.O. Zharikova, O.I. Ananchenko, O.I. Duduzova, A.V. Zharikova**

Rasmussen's encephalitis (review and clinical case)

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ. ВЛИЯНИЕ ОБЛУЧЕНИЯ НА БЕЛОК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», г. Гомель, Беларусь

Целевые эффекты (прямое и косвенное действие). При воздействии ионизирующее излучение повреждает жизненно важные внутриклеточные биомолекулы, что приводит к множественным повреждениям клеток и тканей, а также к патофизиологическим заболеваниям, таким как воспаление, иммуносупрессия и т.д. Такие повреждения могут быть вызваны прямой ионизацией биомолекул, но почти в 70% случаев за счет косвенного радиолитического внутриклеточной воды с образованием активных форм кислорода и свободных радикалов, что в конечном итоге вызывает окислительный стресс.

Нецелевые эффекты (абсцедирующий эффект, адаптивный ответ, эффект стороннего наблюдателя и геномная нестабильность). За последние 25 лет во многих исследованиях были изучены молекулярные механизмы, лежащие в основе нецелевых эффектов (также известными как эффекты, не нацеленные на ДНК). Показано, что данные эффекты являются результатом огромного динамического и комплексного процесса, индуцируемого в облученных клетках, передаваемого соседним клеткам и, в некоторой степени, всему организму через активацию иммунной системы.

Влияние облучения на белок. При прямом действии ионизирующего излучения на белок из него выбивается электрон, в результате чего образуется дефектный участок, лишенный электрона, который мигрирует по полипептидной цепи за счет переброски электронов до тех пор, пока не достигнет участка с повышенными электрон-донорными свойствами. В этом месте в боковых цепях аминокислот возникают свободные радикалы. При косвенном действии ионизирующего излучения образование свободных радикалов происходит при взаимодействии белковых молекул с продуктами радиолитического разложения воды.

**Ключевые слова:** прямое и косвенное действие ионизирующего излучения, абсцедирующий эффект, адаптивный ответ, эффект стороннего наблюдателя, геномная нестабильность

### 1. Ионизирующее излучение

Каждый человек подвергается воздействию радиации из природных, искусственных и медицинских источников, и среднегодовое воздействие во всем мире может составлять около 3,5 мЗв. Воздействие природных источников характеризуется очень большими колебаниями, не исключая диапазон, охватывающий два порядка величин. Миллионы жителей постоянно подвергаются воздействию внешних доз, достигающих 10 мЗв в год, и очень немногие работники – воздействию выше установленного законом предела в 50 мЗв в год, и, ссылаясь на случайное облучение, только 5% из 116 000 человек, эвакуиро-

ванных после Чернобыльской катастрофы, столкнулись с дозой выше 100 мЗв [1].

Следовательно, малыми являются уровни облучения подавляющего большинства людей на земном шаре. А большие дозы в настоящее время получают лишь больные при лучевой терапии и отдельные лица при авариях на производствах атомной промышленности [2].

Согласно «Биологические механизмы действия радиации при низких дозах» – «белой книги» для руководства будущей программой работы Научного комитета (НКДАР ООН, 2012), малые дозы ионизирующего излучения (ИИ) определены как те, что ниже 0,1 Гр, умеренные дозы – от 0,1 до 1 Гр и высокие дозы – свыше 1 Гр [3].

Биологические эффекты низких доз сильно отличаются от эффектов высоких доз ИИ [4], а в присутствии кислорода эффекты радиационного облучения повышаются [5-7]. Так, на примере антиоксидантной системы организма еще раз было показано о возможном качественном отличии эффектов больших и малых доз [8]. Kim J.S. и коллегами [9] было отмечено, что высокие дозы излучения оказывают вредное воздействие на различные организмы, вызывая тем самым гибель клеток. Напротив, излучение в низких дозах запускает различные благотворные эффекты.

Недавние исследования (2019 г.) демонстрируют важность дозы в воспалительной реакции: высокие дозы связаны с усилением воспаления, в то время как низкие дозы индуцируют противовоспалительные реакции. Было показано, что хроническое воздействие низких доз  $^{137}\text{Cs}$  в течение 6 месяцев снижает уровни медиаторов воспаления, а также содержание макрофагов в бляшках [3].

Тем не менее, что касается взаимосвязи доза-эффект, основной вопрос заключается в том: задействованы ли механизмы защиты клеток от облучения одинаково независимо от дозы и мощности дозы? Достижения в области молекулярной биологии, в частности появление «биочипов», позволили лучше понять последствия очень низких доз облучения [5]:

1. при низких дозах и мощностях дозы (несколько мГр):
  - преобладает эффект гибели клеток (при апоптозе или во время митоза), объясняя гиперчувствительность при низких дозах облучения. Последнее не сопровождается повышенными мутациями, поскольку клетки, которые могут быть повреждены, удаляются;
  - наблюдаются разрывы (в основном одноцепочечные), которые устраняются с помощью точечных механизмов.
2. за несколько десятков мГр:
  - происходит более эффективное управление повреждений ДНК

(многие гены активированы), и это область адаптивного ответа;

- существует возможность удаления измененных соседних клеток (эффект свидетеля).
3. для более высоких доз (более 100 мГр):
    - увеличивается количество поврежденных клеток;
    - репарация стимулируется с повышенным риском неправильного ремонта;
    - наблюдается пролиферация выживших клеток для восстановления ткани. Таким образом, в этом случае существует возможность выхода клеток из-под контроля пролиферации и риск развития опухолей.

Появляется все больше аргументов в пользу того, что модель линейных отношений беспорогового значения не подходит для области низких доз облучения (менее 100 мЗв). Тем не менее, это та область доз, в которой находятся работники атомной энергетики или медицинские работники. Хотя эта применяемая в настоящее время модель обеспечивает очень эффективную защиту работников, возникает проблема ее обоснования с учетом современных научных данных. В медицинской сфере страх перед облучением при рентгенологическом обследовании не должен превышать ожидаемую пользу для пациента. Продолжающиеся исследования в этой области должны способствовать дальнейшему уточнению рисков, связанных с этим типом облучения. Нельзя упускать из виду, что живые организмы столкнулись миллиарды лет назад с гораздо более высокими дозами естественного облучения, таким образом, понятно, что наши клетки унаследовали определенную способность адаптироваться к этому фактору окружающей среды [5].

Также следует отметить, что был забыт главный жизненный постулат: «только доза определяет быть веществу ядом или лекарством» – Парацельс (1490-1541). Ведь любое химическое соединение становится опасным только после превышения

порогового количества. Таким свойством обладает и ИИ, при полном отсутствии которого, наоборот, жизнь ухудшается или полностью прекращается [10].

Французская академия медицины вообще отклонила линейную беспороговую гипотезу моделирования риска после представления аргументов из клеточной и молекулярной биологии. Эти аргументы включали: различные механизмы репарации ДНК при высоких и низких дозах; влияние индуцируемых стрессовых реакций, модифицирующих мутагенез и летальность; эффект свидетеля, позволяющий считать, что индивидуальные клеточные реакции фактически отражают результаты множественных клеточных взаимодействий [1].

Анализ литературы свидетельствует, что в настоящее время в оценке эффектов облучения в малых дозах существует 3 не только различных, но и противоречивых точки зрения. Одни исследователи указывают на повышенную опасность малых доз, другие, исходя из линейной беспороговой концепции, отвергают какие-либо особенности их эффектов, третьи показывают на существование радиационного гормезиса, т.е. позитивного действия ИИ [11]. Также есть мнение о том, что эффект малых доз облучения выявить крайне сложно [12].

Но объединить в одно целое эти подходы и создать единую теорию долго не удавалось, как и определить, в чем сущность различий в действии на организм ионизирующей радиации в больших и малых дозах, особенно учитывая, что поглощенная доза, равная 10 Гр, смертельная для большинства млекопитающих, выраженная в тепловом эквиваленте, соответствует стакану горячего чая. Исходя из этого можно понять, насколько условно ранжирование поглощенных доз в пределах от 0 до 10 Гр. Закономерно возникает вопрос: какова же энергетическая нагрузка организма от поглощенной дозы 1 Гр и ниже? Эти данные привели к известному в радиобиологии парадоксу: несоответствию ничтожной величины поглощенной энергии и крайне высокой степени выраженности постлучевых эффектов [13]. По мнению Булановой

К.Я. и коллег [13], низко интенсивные ионизирующие излучения могут расцениваться в качестве сигнала, используемого организмом для управления жизнедеятельностью. Информационный, а не энергетический характер восприятия ионизирующей радиации организмом лежит в основе, так называемого радиобиологического парадокса, и объясняет основные постлучевые реакции организма. Следовательно, информационный подход к эффектам низко интенсивных излучений на организм требует введение новых понятий в радиобиологию, новых подходов к ранжированию излучений с учетом их сигнальной, а не энергетической значимости.

Что касается радиационного гормезиса, то он наблюдается при низких дозах ИИ [14, 15], которое используется для исследований в области физиологии, иммунологии, медицинской диагностики и терапии [16]. В зависимости от дозы и целевого типа клеток, облучение может индуцировать апоптоз, стимулировать выживание и способствовать дифференциации иммунных клеток. Низкие дозы облучения для всего тела проявляются в активации иммунных реакций в нескольких направлениях: более быстрое заживление ран; повышенная устойчивость к токсинам и инфекциям; ослабляют некоторые хронические заболевания, включая неходжкинскую лимфому, гингивит, злокачественные опухоли и аутоиммунные симптомы у мышей. Также было показано, что облучение ослабляет экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит и коллаген-индуцированный артрит без прямого повреждения лимфоцитов путем усиления регуляции Treg-клеток [16].

Облучение в низких дозах (25 и 50 мГр) предотвращало диабетическую кардиомиопатию за счет улучшения сердечной функции и гипертрофического ремоделирования, обусловленного Akt/MDM2/P53-опосредованными антиапоптотическими и Akt/Nrf2-опосредованными антиоксидантными путями одновременно [17].

Kim J.S. и коллеги [9] показали, что хроническое облучение с низкой мощностью дозы подавляет аллергическую астму

и не оказывает никакого неблагоприятного воздействия на развитие данного заболевания. Также авторы указывают, что их исследования потенциально могут дать токсикологические рекомендации по безопасному использованию радиации и снять общую тревогу по поводу воздействия низких доз радиации.

В работе Юо Н.М. и коллег [4] было показано, что ИИ в низких дозах оказывает профилактическое и терапевтическое действие при аллергических реакциях.

Наиболее впечатляющие результаты опубликованы после обследования когорты людей, в течение 25 лет проживающих на Тайване в загрязненных радиацией квартирах. Было установлено, что онкозаболеваемость у этих людей была в 40 раз меньше, чем в контроле, хотя накопленные суммарные дозы превышали дозы у ликвидаторов чернобыльской аварии. Приведенные данные показывают, что облучение малыми дозами радиации уменьшает риск возникновения злокачественных новообразований у людей [18].

В последнее время выявлено еще одно весьма важное свойство малых доз ионизирующего излучения – их модифицирующее действие. В своей работе Календо Г.С. и коллеги [19] показали, что радиация в малых дозах одного и того же диапазона может как усиливать, так и ослаблять действие последующего повреждающего фактора. А результат модификации основного облучения с помощью предварительного облучения в малых дозах зависит от интервала между малой и большой дозами. Сенситивизация регистрируется при интервале 2-3 минуты; адаптивный ответ достигается при увеличении интервала до 3-5 часов.

Бурлакова Е.Б. с коллегами [20] установила, что для воздействия низкоинтенсивного ИИ характерна нелинейная, немонотонная, бимодальная зависимость эффекта от дозы (эффект возрастает при сверхмалых дозах, затем по мере увеличения дозы уменьшается, сменяется «мертвой зоной» и вновь усиливается). Предполагаемое ими объяснение природы нелинейной бимодальной

зависимости эффекта от дозы основывается на представлениях о том, что существует разрыв между дозами, вызывающими повреждения в биообъектах и инициирующими системы их восстановления. В связи с этим пока системы восстановления (или адаптации) не работают с полной интенсивностью, биоэффект нарастает с увеличением дозы, а затем по мере усиления процессов восстановления он или сохраняется на том же уровне, или уменьшается вплоть до элиминирования, или может сменить свой знак и вновь нарастает с увеличением дозы, когда повреждения в биообъектах превалируют над восстановлением. Все эти данные говорят о том, что реакция организма на действие малых доз излучения есть функция дозы, мощности облучения и времени, прошедшего с начала облучения.

На самом деле, в настоящее время облучение в малых дозах является растущей проблемой в современном обществе, поскольку многие люди потенциально подвергаются его воздействию. Безопасная доза этого типа излучения была определена в соответствии с рекомендациями Научного комитета Организации Объединенных Наций по воздействию атомной радиации для низкой дозы – 0,3 Гр и низкой мощности дозы – 6,0 мГр/ч. Тем не менее, влияние низких доз облучения на развитие заболеваний не изучалось. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в данной области, чтобы уменьшить беспокойство общественности [9].

## **2. Молекулярные механизмы действия ионизирующего излучения**

Важнейшей особенностью действия ИИ на биологические объекты является их способность влиять на слаженные регуляторные механизмы, контролирующие деятельность органов и физиологических систем. Именно в разрегулировании, в дисфункции регуляторных процессов проявляется специфика ИИ для открытых систем в отличие от неживых объектов [21].

Что касается молекулярных механизмов воздействия ИИ, то в течение примерно од-

ного столетия парадигма радиационной биологии заключалась в том, что клетки должны быть «пройжены» радиацией, чтобы быть убитыми. Поэтому в контексте «целенаправленного воздействия» радиации большинство исследований было сосредоточено на ДНК, поскольку она считалась основной, если не единственной мишенью [22].

В 1990-х годах произошел сдвиг в парадигме радиационной биологии на основе наблюдений, что биологические эффекты могут наблюдаться также после облучения неядерных клеточных компонентов. В частности, при оценке радиационно-индуцированных эффектов необходимо учитывать наличие динамических сигнальных путей между различными субклеточными компонентами (ядром, эндоплазматическим ретикулумом, митохондриями и клеточной мембраной). Довольно наивная идея о том, что только ядро чувствительно к радиации, а остальные ячейки инертны, была постепенно заменена на новую, согласно которой: внутри- и межклеточные сигнальные механизмы приводят к расширению клеточного ответа на излучение во времени (долгосрочные радиационно-индуцированные эффекты), а также в пространстве (так называемые «нецелевые эффекты», такие как эффекты свидетеля и др.) [22].

Есть свидетельства того, что *in vivo* целевые эффекты преобладают при высоких дозах по сравнению с эффектами стороннего наблюдателя. И, наоборот, *in vitro* гибель клеток, вызванная дозами гамма-излучения, составляющими от 0,01 Гр до 0,5 Гр, обусловлена только эффектами стороннего наблюдателя [22].

### 2.1. Целевые эффекты (прямое и косвенное действие)

При воздействии ИИ повреждает жизненно важные внутриклеточные биомолекулы, что приводит к множественным повреждениям клеток и тканей, а также к патологическим заболеваниям, таким как воспаление, иммуносупрессия и т.д. [23]. Такие повреждения могут быть вызваны прямой ионизацией биомолекул, но поч-

ти в 70% случаев за счет косвенного радиолиза внутриклеточной воды с образованием активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов [22-25], что в конечном итоге вызывает окислительный стресс [23, 26].

Передача энергии, вызванная ИИ в водной среде, происходит быстро (в масштабе фемтосекунд) во время физической стадии радиолиза воды и сопровождается образованием радиолитических частиц. Эти частицы создаются за очень короткое время (от фемтосекунд до пикосекунд), главным образом за счет электронных событий на физико-химической стадии. Такие события, как термализация, сольватация электронов субвозбуждения, миграция электронных дырок и быстрая электронная рекомбинация, могут приводить к разрыву химических связей и образованию частиц [27].

Образовавшийся в результате радиолиза воды ион молекулы воды  $\text{H}_2\text{O}^+$  очень нестабилен и производит  $\cdot\text{OH}$  и  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Возбужденные молекулы воды расщепляются до  $\cdot\text{OH}$  и  $\text{H}\cdot$ , а электроны из молекул воды попадают в ловушку между другими молекулами воды и производят  $e_{\text{aq}}^-$  [25].

После этой стадии начинается химическая стадия (от нескольких пикосекунд до более чем 100 наносекунд) с неоднородного распределения радиационно-индуцированных отростков вдоль оси треков в воде при комнатной температуре. Со временем частицы и их продукты рассеиваются и распределяются более однородно. Их реакции происходят непрерывно до тех пор, пока они не достигнут стационарных состояний, когда концентрации частиц больше не изменяются (от 100 микросекунд до нескольких секунд) [27].

В аэробной клеточной среде при нормальных условиях облучения (т. е. при низкой мощности поглощенной дозы) атомы  $e_{\text{aq}}^-$  и  $\text{H}\cdot$ , образующиеся в локализованных отростках или дорожках, очищаются растворенным молекулярным кислородом в масштабе времени несколько микросекунд (при условии, что типичная внутриклеточная концентрация кислорода составляет порядка 30  $\mu\text{M}$ ) и преобразуются в супе-

роксидные анионы ( $O_2\cdot^-$ ) и гидропероксильные ( $HO_2\cdot$ ) радикалы соответственно. При физиологическом рН  $HO_2\cdot$  диссоциирует до  $O_2\cdot^-$  в воде при  $25^\circ C$  [28].

В отличие от относительно низких доз, энергию ИИ можно рассматривать как равномерно распределенную по всему облучаемому объему со сверхвысокой мощностью дозы. В этом случае общая физико-химическая ситуация значительно меняется из-за перекрытия между соседними отростками или дорожками, которые быстро возникают после поглощения излучения. Это взаимодействие между соседними отростками и дорожками приводит к увеличению начальной концентрации радикалов ( $e^-_{aq}$ ,  $H\cdot$  и  $\cdot OH$ ), сопоставимой или даже более высокой, чем у внутриклеточного  $O_2$ . В этих условиях предпочтительны реакции комбинации радикал-радикал, в которых образуются молекулярные продукты (в основном  $H_2O_2$  и  $H_2O$ , а  $H_2$  является относительно инертным), и эффект радиолитического истощения кислорода (или потребления) становится важным. То есть оба этих механизма могут значительно снизить радиационные эффекты. Также следует упомянуть и третий механизм, а именно образование ранних, переходных, сильно кислых пиков рН, которые возникают в результате образования ионов гидрония ( $H_3O^+$ ) на начальных стадиях радиолитического распада воды [28].

Хорошо известно, что молекулярный кислород является продуктом радиолитического распада воды при излучении с высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ), которое отличается от излучения с низкой ЛПЭ, где радиолитический выход кислорода незначителен [28].

Также следует отметить, что во время радиолитического распада воды в разбавленных растворах преобладает только косвенное воздействие излучения и ни прямая ионизация (прямой эффект), ни реакции катионного радикала воды ( $H_2O\cdot^+$ ) и предварительно растворенного электрона не важны. При радиолитическом расходе в высококонцентрированных водных растворах неорганических кислот и солей важна прямая ионизация растворенного вещества в дополнение к первичному переносу заря-

да из  $H_2O\cdot$  и предварительно растворенный электрон [29].

На радиочувствительность биологических систем сильно влияет уровень насыщения системы кислородом. Ткани в условиях гипоксии или с гипоксическими областями могут быть до трех раз более радиорезистентными по сравнению с хорошо насыщенными кислородом [30]. На наноскопическом уровне считается, что кислородный эффект сильно связан с косвенным радиационным повреждением и, в частности, с радикалами  $\cdot OH$  [30, 31]. Среди химических соединений, образующихся в результате радиолитического распада воды, радикалы  $\cdot OH$  считаются наиболее вредными; они имеют очень короткий период полураспада и могут вступать в реакцию почти с каждой молекулой [22, 30]. В условиях насыщения кислородом, молекулярный кислород может вступать в реакцию с поврежденной молекулой, стабилизируя повреждение и затрудняя ее восстановление [30].

Кроме того, в насыщенных кислородом средах радиолитические частицы, образующиеся во время облучения, могут взаимодействовать с молекулярным кислородом, растворенным в мишени, и приводить к усиленному образованию высокотоксичных АФК. Сольватированные электроны ( $e^-_{aq}$ ) и атомы водорода ( $H\cdot$ ) образуются в больших количествах и вступают в реакцию с образованием супероксидного аниона ( $O_2\cdot^-$ ) и его протонированная форма ( $HO_2\cdot$ ), которые были идентифицированы как, возможно, ответственные за сенсibiliзирующий эффект, обусловленный кислородом [30].

Зависящий от времени выход химических соединений был оценен в интервале времени  $10^{-12}$ - $10^{-6}$  секунд для различных целевых уровней оксигенации: 0% (полное аноксия), 3% (уровень оксигенации при наличии опухоли), 7% (в пределах нормы насыщения тканей кислородом) и мишенью в полностью газированных условиях 21% [30].

Было показано, что на ранней стадии эволюции химического следа (до 1 нс после прохождения излучения) выход радика-

лов не зависит от присутствия растворенного молекулярного кислорода в мишени и соответствует нормальному поведению радиолиза воды. Ионный след очень плотный, и взаимодействие между радикалами, вызванными излучением, доминирует в химической эволюции (независимо от целевого уровня оксигенации). На этой стадии основные продукты радиолиза воды ( $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $e^-_{\text{aq}}$ ) являются наиболее распространенными видами; их урожайность составляет максимум в начале химической стадии и уменьшается со временем [30].

В то же время выход основных продуктов реакции ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2$  и  $\cdot\text{OH}$ ) увеличивается на химической стадии. После ранней стадии эволюции химического следа распределение радикалов становится более диффузным, а динамика следа замедляется. Как следствие, взаимодействие радиолитических частиц с растворенным кислородом становится более заметным, и динамика химического следа начинает сильно зависеть от целевого уровня оксигенации [30].

Основным эффектом целевой оксигенации является потребление  $e^-_{\text{aq}}$  и  $\text{H}\cdot$ , которые сильно поглощаются молекулярным кислородом. Для  $p\text{O}_2=7\%$  и  $p\text{O}_2=21\%$  полное потребление  $e^-_{\text{aq}}$  и  $\text{H}\cdot$  можно наблюдать через 0,8 с и 0,2 секунды соответственно. В случае  $p\text{O}_2=3\%$  в конце химической стадии можно наблюдать лишь небольшое снижение выхода электронов по сравнению с полностью бескислородной мишенью [30].

Вместе с  $e^-_{\text{aq}}$  и  $\text{H}\cdot$ , производство  $\text{O}_2\cdot$  и  $\text{HO}_2\cdot$  является основным эффектом растворенного кислорода в мишени во время процесса радиолиза воды. Выход продукции  $\text{HO}_2\cdot$  незначителен для всех проанализированных концентраций кислорода [30].

Также было показано, что эффект усиления кислорода в биологических системах имеет выраженную зависимость от уровня излучения: он уменьшается при облучении излучением с более высоким линейным переносом энергии ионов [30].

Lai Y. и коллеги [30] отмечают, что не так просто вывести эффект оксигенации в биологических системах непосредственно

в рамках существующей теоретической основы. Кроме того, водная мишень – это значительно упрощенная система по сравнению с клеточной средой и всеми сложными цепочками реакций, происходящими в клеточной среде, включая вторичные реакции, происходящие на дальнейших стадиях, биологическое повреждение и его восстановление, а также возможное взаимодействие с сигнальными путями, вызванное изменением уровней некоторых АФК, не учитываются.

## 2.2. Нецелевые эффекты (абсцедирующий эффект, адаптивный ответ, эффект стороннего наблюдателя и геномная нестабильность)

Классическая парадигма радиационной биологии утверждает, что все радиационные эффекты на клетки, ткани и организмы обусловлены прямым действием излучения на живую ткань. Используя эту модель, возможные риски от воздействия низкой дозы ИИ (ниже 100 мЗв) оцениваются путем экстраполяции данных, полученных после воздействия более высоких доз излучения, с использованием линейной беспороговой модели. Однако обоснованность использования этой модели «доза-реакция» является спорной, поскольку данные, накопленные за последнее десятилетие, показали, что живые организмы, включая людей, по-разному реагируют на излучение с низкой дозой/мощностью дозы, чем на излучение с высокой дозой/мощностью дозы. Этими важными реакциями на излучение с низкой дозой/мощностью дозы являются адаптивная реакция, эффект стороннего наблюдателя, гиперчувствительность к низким дозам и нестабильность генома, которые не могут быть объяснены только классической «целевой» теорией радиационной биологии [32].

За последние 25 лет во многих исследованиях были изучены молекулярные механизмы, лежащие в основе нецелевых эффектов [22] (также известными как эффекты, не нацеленные на ДНК [33]). Показано, что данные эффекты являются результатом

огромного динамического и комплексного процесса, индуцируемого в облученных клетках, передаваемого соседним клеткам и, в некоторой степени, всему организму через активацию иммунной системы [22].

По данным Научного комитета Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации (НКДАР ООН) отчет 2006 года, «эффект абсцисс» – это значительная реакция в ткани, которая физически отделена от области тела, подвергнувшегося облучению. Идея отдаленных, абсцедирующих эффектов была впервые предложена Кротом в 1953 году. Abscopal состоит из префикса «Ab», что означает «вдали», и «scopos», что, в переводе с латыни, означает «стрелковую метку» или «цель». Таким образом, это прилагательное описывает идею эффектов «вне цели» или «вдали от цели» и поддерживает гипотезу о взаимозависимости всех клеток организма. Как предположил Крот, это практически означает, что повреждение одной клетки неизбежно повлияет на организм в целом [22].

Отдаленные системные эффекты радиации, которые в клинике часто называют абсцедирующими эффектами, в настоящее время являются общепринятыми и, вероятно, дополняют картину радиационных эффектов во всем организме. Подобно эффектам стороннего наблюдателя, они инициируются локальным повреждением ДНК в облученных клетках или тканях. Это можно рассматривать как пусковой эффект – область «стресса» в организме. Дальнейшее воздействие излучения включает в себя высвобождение мессенджеров на короткие и большие расстояния для передачи сигнала стресса в отдаленные места при посредничестве хорошо сохраненных сетей воспалительного и иммунного ответа. В клинике наиболее крайним проявлением этого явления является уменьшение опухоли в отдаленных участках, не достигаемых облучением [22].

По мнению Pouget J.-P. и коллег [22], абсцедирующие эффекты являются подлинным проявлением целостной природы реакции организма на излучение, даже

при введении в локализованную область. Убедительные данные *in vivo* в различных модельных организмах (от животных до человека) подтверждают индукцию радиационных эффектов в местах, удаленных от области облучения.

В 1984 году термин «адаптивный ответ» был введен Шелдоном Вольфом и его коллегами, которые продемонстрировали, что после облучения рентгеновскими лучами наблюдаемая частота хромосомных aberrаций была меньше, чем можно было бы ожидать, если бы клетки были предварительно помечены низким уровнем тимидина. Это первая оригинальная публикация, касающаяся радиоадаптивного ответа. Впоследствии радиоадаптивные реакции наблюдались *in vitro* и *in vivo* с использованием других типов излучения с низкой ЛПЭ и различных конечных точек, таких как хромосомные aberrации, индукция мутаций и радиочувствительность [32].

Радиоадаптивный ответ определяется «окном» для начальной дозы, которая является дозой, необходимой для индуцирования эффективного защитного сигнального механизма, и «периодом интервала» между начальным и сложным воздействием радиации [32, 34]. Диапазон окна начальной дозы составляет 10-200 мГр низкой радиации в культивируемых клетках. В целом, когда начальная доза превышает 200 мГр, адаптивные реакции практически не индуцируются, а когда она превышает 500 мГр, адаптивные реакции почти никогда не индуцируются. Было показано, что мощность дозы облучения является эффективным модулятором физических и биохимических параметров, приводящих к выражению адаптивных реакций. В экспериментах *in vivo* с использованием мышей, Енезавой и др. установлено, что первичное облучение рентгеновскими лучами мощностью 50 мГр, полученное за 2 месяца до сложного воздействия летальной дозы среднего диапазона, значительно повысило выживаемость, как у самок, так и у самцов мышей. Это явление называется «эффектом Енезавы» [32].

Изучение и понимание механизмов, участвующих в адаптивном ответе, являются весьма сложными, поскольку они зависят от используемой модели (*in vivo*, *in vitro*), дозы или мощности дозы облучения, а также интервала между воздействием и наблюдаемыми биологическими эффектами. Кроме того, продолжительность адаптивной реакции также может сильно отличаться: ферментативные или транскрипционные реакции действуют в течение минут или часов на ремоделирующие, эпигенетические или геномные эффекты, которые наблюдаются через месяцы или годы. Соответственно, адаптивная реакция угасает, если время между первым и вторым воздействием слишком велико; и, наоборот, если эти воздействия следуют друг за другом слишком быстро, механизмы адаптивной реакции могут иметь достаточно времени для индуцирования [3].

Также многими учеными было проиллюстрировано, что в основе адаптивной реакции не лежат никакие радикалы [33].

В отличие от этого явления, в работах, проведенных с 1990-х годов, описывающих клеточные реакции на излучение с низкой дозой/мощностью дозы, было показано, что вредное воздействие радиации может усиливаться из-за «эффекта стороннего наблюдателя». Данный эффект, вызванный излучением, был определен как эффект, который наблюдается в клетках, которые не были непосредственно затронуты излучением [3, 34, 35]: этот эффект является результатом некоторых типов связи или передачи сигналов между облученными клетками (целевыми клетками) и близлежащими необлученными клетками (нецелевыми или сторонними клетками) [22, 32].

Считается, что такая связь происходит через некоторые прямые физические связи между клетками, такие как межклеточные связи между целевыми соединениями [33, 35], посредством прямых взаимодействий между лигандами и их специфическими рецепторами, за счет специфических взаимодействий между цитокином или фактором роста и специфическим рецептором

или в ответ на диффузионные факторы, высвобождаемые в культуральную среду. Природа случайных факторов, передаваемых через щелевые соединения, неизвестна, однако, одним из возможных кандидатов могут быть долгоживущие радикалы, которые сохраняются в течение суток [33].

Кроме того, одним из важных механизмов, участвующих в радиационно-индуцированной адаптивной реакции, является радиационно-индуцированная реакция наблюдателя [3, 32]. Похоже, что ключевыми сигнальными молекулами, которые могли бы обеспечить связь между радиоадаптивными и сторонними реакциями, являются АФК и активные формы азота (АФА) [32]. Было показано, что повышенная глобальная продукция АФК и АФА в клетках-свидетелях длится в течение 30 минут, а затем наблюдается митохондриальная генерация АФК в более поздние сроки [33].

Следует также отметить, что в 2011 году Chen S. с коллегами [36] описали явление, получившее название «эффект спасения», когда клетки-свидетели спасали облученные клетки посредством межклеточной сигнальной обратной связи. Данный эффект они наблюдали как в первичных фибробластах человека, так и в раковых клетках [36]. Впоследствии «эффект спасения» был продемонстрирован в различных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, а некоторые исследования описывали отклоняющийся спасательный эффект, который приводил к усилению вредных радиобиологических эффектов в облученных клетках [37].

Нецелевые эффекты также включают индуцированную генетическую нестабильность [22]. В своей работе польские ученые [35] отмечают, что эффект стороннего наблюдателя и генетическая нестабильность кажутся связанными. Генетическая нестабильность определяется как замедленный эффект, наблюдаемый в виде летальных мутаций, нестабильных хромосомных aberrаций, передаваемых следующим поколениям клеток и отсроченной репродуктивной смертью в отдаленных поколениях клеток, ранее подвергшихся воздействию радиации

или возникающих *de novo* хромосомных aberrаций и мутации генов [33-35].

Предлагаемые механизмы, опосредующие этот эффект, включают дисфункцию митохондрий, стойкий окислительный стресс, создание трансмиссивных потенциально нестабильных областей хромосом и растворимых случайных факторов [33].

Индущивные факторы эффекта стороннего наблюдателя могут передаваться через межклеточные соединения или в виде сигнальных молекул, выделенных в окружение. Некоторые из этих факторов обладают кластогенными свойствами, вызывая повреждение хромосом в необлученных клетках, приводя к генетической нестабильности, аналогично прямому действию ИИ. Следствием этих длительных изменений могут быть поздние лучевые эффекты, а также опухоли второй линии [35].

Также следует отметить, что частота геномной нестабильности выше при низких, чем высоких дозах [22].

Несмотря на интенсивную работу, проделанную многими радиобиологами, еще предстоит ответить на вопросы, касающиеся природы события инициирования, распознанного в клетках-мишенях; механизмов, лежащих в основе отправки и приема внутри- и межклеточных сигналов; стимулирования и поддержания реакций в радиационно-индуцированных клетках-свидетелях и в адаптивных реакциях клеток и тканей. Очевидно, что связь между клетками играет важную роль в нецелевых явлениях [32].

Нецелевое воздействие радиации является серьезной проблемой, как для лучевой терапии, так и для радиационной защиты. Относительный вклад нецелевых эффектов в конечную терапевтическую эффективность и вредные последствия облучения может сильно зависеть от типа облучения (например, доза низкая или высокая, длительное или острое облучение, однородное или гетерогенное облучение). Так, эффекты стороннего наблюдателя преобладают при низкой дозе (0,5 Гр), по сравнению с целевыми эффектами, вклад которых увеличи-

вается с возрастанием дозы и становится преобладающим при высоких дозах [22].

### **3. Влияние ионизирующего излучения на белок**

Давно известно, что белки повреждаются и функционально отключаются при облучении [25, 26]. Косвенным доказательством того, что ИИ воздействует не только на ДНК, но и на белки в большом количестве, являются эффекты облучения, направленные на цитоплазму. Эффекты, наблюдаемые при дозах до 1 Гр, представляют собой изменения в экспрессии и активности белка, которые в основном опосредованы посттранскрипционными модификациями, а также химическими модификациями, включая окисление или карбонилирование [22].

При прямом действии ИИ на белок из него выбивается электрон, в результате чего образуется дефектный участок, лишенный электрона, который мигрирует по полипептидной цепи за счет переброски электронов до тех пор, пока не достигнет участка с повышенными электрон-донорными свойствами. В этом месте в боковых цепях аминокислот возникают свободные радикалы [6].

При косвенном действии ИИ образование свободных радикалов происходит при взаимодействии белковых молекул с продуктами радиолиза воды [6, 7]. При этом места атаки указанных частиц в известной мере определяются их реакционной способностью относительно индивидуальных аминокислот [38]. Образование свободных радикалов влечет за собой изменения структуры белка: разрыв водородных, гидрофобных, дисульфидных связей; модификация аминокислот в цепи; образование сшивок и агрегатов [6]; нарушение вторичной и третичной структуры белка [6, 7]. Такие нарушения в белке приводят к нарушению его функций (ферментативной, гормональной, рецепторной и др.) [6, 7].

Мировыми учеными был проделан значительный объем работы по определению реакционной способности аминокислот с радикалами, образующимися при облуче-

нии. Благодаря своей быстрой и высокой реакционной способности  $\cdot\text{OH}$  радикал может вступать в реакцию со всеми аминокислотами. В основном, данная реакция зависит от доступности аминокислот  $\cdot\text{OH}$  радикалу, и используется для получения отпечатков гидроксильных радикалов с помощью масс-спектрометрии с целью обнаружения структурных изменений в конформации белка [22].

Основной путь реакции включает в себя притяжение водорода для получения  $\alpha$ -карбонильных радикалов. Такие радикалы вступают в реакцию с молекулярным кислородом при контролируемой скорости диффузии с образованием соответствующих пероксильных радикалов, которые далее разлагаются, вызывая фрагментацию белковой основы. Выделение атома водорода также может происходить в алифатической цепи аминокислот. После реакции с молекулярным кислородом образующиеся гидропероксиды белка могут также вызывать цепные реакции в белках, приводя к большей потере аминокислот, чем для первоначально образованного радикала. Реакция  $\cdot\text{OH}$  с ароматическими аминокислотами происходит путем присоединения к ароматическому кольцу. Добавление к остаткам тирозина приводит к образованию феноксильного радикала, который может индуцировать образование димеров тирозина, участвующих в образовании внутри- или межбелковых поперечных связей. Остатки цистеина обладают самым низким окислительно-восстановительным потенциалом среди аминокислот, поэтому окисление их тиоловых групп является основной модификацией. Двухэлектронное окисление этих остатков приводит к образованию сульфоновой кислоты в качестве исходного продукта окисления цистеина, который может быть превращен в дисульфиды глутатионом. Дисульфиды могут быть превращены обратно в тиолы дисульфидредуктазами. Если эндогенные тиолы не захватываются, сульфоновая кислота может окисляться с образованием сульфидной и сульфоновой кислот [22].

В дополнение к окислению белки также могут быть модифицированы путем восстановления с помощью восстановителей, образующихся при облучении ( $e^-_{\text{aq}}$  и  $\text{H}\cdot$ ). Эти восстановительные соединения реагируют в основном с тиольными группами, а реакция  $\text{H}\cdot$  с метионином приводит к образованию сульфуранильного радикала, который разлагается с образованием углерод-центрированного радикала (является предшественником гомосерина). Радикал  $\text{H}\cdot$  может также абстрагировать атом водорода и восстанавливать цистеин с образованием тиильного радикала. Реакция метионина с  $e^-_{\text{aq}}$  индуцирует реакцию дезаминирования, которая вызывает разрыв пептида. Кроме того, реакция  $e^-_{\text{aq}}$  с цистеином приводит к образованию гидросульфид-ионов и алкильного радикала, тогда как реакция с дисульфидами приводит к образованию тиильного радикала и тиолат-иона [22].

Реакционноспособные альдегиды, полученные в результате перекисного окисления липидов, также могут вступать в реакцию с белками, в основном с нуклеофильными частями аминокислот в белках или основаниями ДНК, образуя аддукты и поперечные связи [22].

По мнению Pouget J.-P. и коллег [22], воздействие ионизирующего излучения должно оцениваться на уровне всего организма, а не только непосредственно на месте поражения.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### **Библиографический список**

1. Masse, R. Rayonnements ionisants / R. Masse // Comptes Rendus de l'Académie des Sciences – Series III – Sciences de la Vie. – 2000. – Vol. 323, №7. – P. 633-640. [https://doi.org/10.1016/s0764-4469\(00\)00160-8](https://doi.org/10.1016/s0764-4469(00)00160-8).
2. Богданов, И. М. Проблема оценки эффектов воздействия «малых доз» ионизирующего излучения / И.М. Богданов, М.А. Сорокина, А.И. Маслюк // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – № 2. – С. 145-151.
3. Guéguen, Y. Adaptive responses to low doses of radiation or chemicals: their cellular and molecular mechanisms / Y. Guéguen, A. Bontemps, T.G. Ebrahimi // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2019. –

Vol. 76, №7. – P. 1255-1273. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2987-5>.

4. Preventative and therapeutic effects of low-dose ionizing radiation on the allergic response of rat basophilic leukemia cells / H.M. Joo [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, №1. – P. 16079. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52399-9>.

5. Courtade-Saïdi, M. The biological effects of very low-doses of ionizing radiation at the occupational exposure level / M. Courtade-Saïdi // *Morphologie*. – 2007. – Vol. 91, № 294. – P. 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2007.10.008>.

6. Радиационная медицина: учебник / А.Н. Стожаров [и др.]. – Минск: «ИВЦ Минфина», 2010. – 208 с.

7. Основы медицинской радиобиологии / Н.В. Бутомо [и др.]. – С.-Пб.: «Фолиант», 2004. – 384 с.

8. Котеров, А.Н. Разнонаправленное изменение антиоксидантной активности в плазме (сыворотке) крови млекопитающих после воздействия радиации в большой и малой дозе / А.Н. Котеров, Г.И. Сидорович // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2009. – Т. 49, № 6. – С. 671-680.

9. Continuous exposure to low-dose-rate gamma irradiation reduces airway inflammation in ovalbumin-induced asthma / J. S. Kim [et al.] // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10, №11. – P. e0143403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143403>.

10. Булдаков, Л.А. Позитивные эффекты облучения животных и человека в малых дозах ионизирующего излучения / Л.А. Булдаков, В.С. Калистратова // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2005. – Т. 50, № 3. – С. 61-71.

11. Голивец, Т.П. Актуальные аспекты радиационного канцерогенеза: проблема оценки эффектов воздействия «малых» доз ионизирующего излучения. Аналитический обзор / Т.П. Голивец, Б.С. Коваленко, Д.В. Волков // *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. – 2012. – № 16 (135), Вып. 19. – С. 5-13.

12. Ушаков, И.Б. Отдаленные последствия при условно малых дозах облучения (обзор литературы) / И.Б. Ушаков, Б.И. Давыдов, С.К. Солдатов // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2000. – № 1. – С. 21-25.

13. Информационный подход к оценке механизмов и последствий действия на живой организм ионизирующих излучений в малых дозах / К.Я. Буланова [и др.] // *Вести НАН Беларуси. Серия мед. наук*. – 2006. – № 1. – С. 109-122.

14. Ивановский, Ю.А. Радиационный гормезис. Благоприятны ли малые дозы ионизирующей радиации? / Ю.А. Ивановский // *Вестник ДВО РАН*. – 2006. – № 6. – С. 86-91.

15. Багель, И.М. Влияние малых доз радиации на человека (биологические и медицинские аспекты): пособие / И.М. Багель, Л.М. Мажуль, Г.Г. Гацко. – Минск : БГУФК, 2007. – 60 с.

16. Park, B.S. Foxp3<sup>+</sup>-Treg cells enhanced by repeated low-dose gamma-irradiation attenuate ovalbumin-induced allergic asthma in mice / B.S. Park, G.U. Hong, J.Y. Ro // *Radiation Research*. – 2013. – Vol. 179, №5. – P. 570-583. <https://doi.org/10.1667/RR3082.1>.

17. Low-dose radiation prevents type 1 diabetes-induced cardiomyopathy via activation of AKT mediated anti-apoptotic and anti-oxidant effects / F. Zhang [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2016. – Vol. 20, №7. – P. 1352-1366. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12823>.

18. Петин, В.Г. Анализ действия малых доз ионизирующего излучения на онкозаболеваемость человека / В.Г. Петин, М.Д. Пронкевич // *Радиация и риск*. – 2012. – Т. 21, №1. – С. 39-57.

19. Малые дозы ионизирующего излучения как радиомодифицирующий фактор / Г.С. Календо [и др.] // *Гигиена и санитария*. – 2001. – № 1-3. – С. 14-16.

20. Бурлакова, Е.Б. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов / Е.Б. Бурлакова, А.А. Конрадов, Е.Л. Мальцева // *Химическая физика*. – 2003. – Т. 22, № 2. – С. 21-40.

21. Коваленко, А.Н. Системные радиационные синдромы / А.Н. Коваленко, В.В. Коваленко. – Николаев: Изд-во НГГУ им. Петра Могилы, 2008. – 248 с.

22. Pouget, J.-P. Targeted and off-target (bystander and abscopal) effects of radiation therapy: redox mechanisms and risk-benefit analysis / J.-P. Pouget, A. Georgakilas, J.-L. Ravanat // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2018. – Vol. 29, №15. – P. 1447-1487. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7267>.

23. Bala, A. Concerted action of Nrf2-ARE pathway, MRN complex, HMGB1 and inflammatory cytokines-implication in modification of radiation damage / A. Bala, M. Bala // *Redox Biology*. – 2014. – Vol. 2. – P. 832-846. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.02.008>.

24. A recombinant MnSOD is radioprotective for normal cells and radiosensitizing for tumor cells / A. Borrelli [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2009. – Vol. 46, № 1. – P. 110-116. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.030>.

25. Molecular hydrogen as a potential clinically applicable radioprotective agent / S.-I. Hirano [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, №9. – P. 4566. <https://doi.org/10.3390/ijms22094566>.

26. Berlett, B.S. Designing antioxidant peptides / B.S. Berlett, R.L. Levine // *Redox Report*. – 2014. – Vol. 19, №2. – P. 80-86. <https://doi.org/10.1179/135100213Y.0000000078>.

27. Geant4-DNA modeling of water radiolysis beyond the microsecond: an on-lattice stochastic approach / H.N. Tran [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, №11. – P. 6023.

<https://doi.org/10.3390/ijms22116023>.

28. Ultra-high dose-rate, pulsed (FLASH) radiotherapy with carbon ions: generation of early, transient, highly oxygenated conditions in the tumor environment / A.M. Zakaria [et al.] // *Radiation Research*. – 2020. – Vol. 194, №6. – P. 587-593. <https://doi.org/10.1667/RADE-19-00015.1>.

29. Ultrafast processes occurring in radiolysis of highly concentrated solutions of nucleosides/tides / J. Ma [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, №19. – P. 4963. <https://doi.org/10.3390/ijms20194963>.

30. Impact of target oxygenation on the chemical track evolution of ion and electron radiation / D. Boscolo [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, №2. – P. 424. <https://doi.org/10.3390/ijms21020424>.

31. Lai, Y. Modeling the effect of oxygen on the chemical stage of water radiolysis using GPU-based microscopic Monte Carlo simulations, with an application in FLASH radiotherapy / Y. Lai, X. Jia, Y. Chi // *Physics in Medicine and Biology*. – 2021. – Vol. 66, №2. – P. 025004. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abc93b>.

32. A new paradigm in radioadaptive response developing from microbeam research / H. Matsumoto [et al.] //

*Journal of Radiation Research*. – 2009. – Vol. 50. – P. A67-A79. <https://doi.org/10.1269/jrr.09003S>.

33. Signaling pathways underpinning the manifestations of ionizing radiation-induced bystander effects / N. Hamada [et al.] // *Current Molecular Pharmacology*. – 2011. – Vol. 4, №2. – P. 79-95. <https://doi.org/10.2174/1874467211104020079>.

34. Радиация и патология: учеб. пособие / А.Ф. Цыб [и др.]. – М.: «Высшая школа», 2005. – 341 с.

35. Widel, M. Radiation-induced bystander effect: the important part of ionizing radiation response. Potential clinical implications / M. Widel, W. Przybyszewski, J. Rzeszowska-Wolny // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. – 2009. – Vol. 63. – P. 377-388.

36. Rescue effects in radiobiology: unirradiated bystander cells assist irradiated cells through intercellular signal feedback / S. Chen [et al.] // *Mutation Research*. – 2011. – Vol. 706, №1-2. – P. 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.10.011>.

37. Monte Carlo studies on photon interactions in radiobiological experiments / M.S. Beni [et al.] // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 13, №3. – P. e0193575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193575>.

38. Пикаев, А.К. Современная радиационная химия. Радиолит газы и жидкостей / А.К. Пикаев. – Москва: «Наука», 1986. – 439 с.

**N.D. Puzan, I.A. Cheshik**

## **MOLECULAR MECHANISMS OF EFFECTS OF IONIZING RADIATION ACTION. IRRADIATION EFFECT ON PROTEIN (LITERARY REVIEW)**

Target effects (direct and indirect effects of ionizing radiation). When exposed to ionizing radiation, it damages vital intracellular biomolecules which leads to multiple damage to cells and tissues as well as pathophysiological diseases such as inflammation, immunosuppression, etc. Such damage can be caused by direct ionization of biomolecules, but in almost 70% of cases due to indirect radiolysis of intracellular water with the formation of reactive oxygen species and free radicals, which ultimately causes oxidative stress.

Non-target effects (abscopal effect, adaptive response, bystander effect, genomic instability). Over the past 25 years, many studies have explored the molecular mechanisms underlying in non-targeted effects (also known as effects not aimed at DNA). It is shown that these effects are the result of a huge dynamic and complex process induced in irradiated cells, transmitted to neighboring cells and, to some extent, to the whole body through activation of the immune system.

The irradiation effect on protein. Under the direct action of ionizing radiation on a protein, an electron is knocked out of it, resulting in a defective site devoid of an electron, which migrates along the polypeptide chain due to the transfer of electrons until it reaches a site with increased electron-donor properties. At this point, free radicals arise in the side chains of amino acids. Under the indirect effect of ionizing radiation, the formation of free radicals occurs when protein molecules interact with the products of water radiolysis.

**Key words:** *direct and indirect effect of ionizing radiation, abscopal effect, adaptive response, bystander effect, genomic instability*

*Поступила 23.02.23*