

ПРИРОДА ТА ЗАКОНОМІРНОСТІ РАДІАЦІЙНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

А. І. Липська¹, Я. І. Серкіз²¹ *Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького
НАН України, Київ*² *Інститут ядерних досліджень НАН України, Київ*

Проведено аналіз результатів досліджень з питань природи та закономірностей неоплазм, ініційованих іонізуючою радіацією. Показано, що проблема формування радіаційного канцерогенезу за участю процесів, потенційно залучених до нього, на рівні поточних знань є невирішеною. Брак надійних експериментальних даних не дозволяє створити математичну модель радіаційного канцерогенезу на молекулярному рівні, яка б задовільно враховувала взаємопов'язані процеси із залученням багатьох показників, які характеризують радіаційний фактор та стан організму. Сформульовано загальні закономірності радіаційного канцерогенезу та окремі припущення, які вимагають ще подальшого отримання аргументованих наукових доказів, але водночас можуть бути використані для прогнозування та розрахунків ризиків радіаційних неоплазм.

Проблему радіаційного канцерогенезу на сьогодні не можна вважати ні новою, ні вирішеною. Її надзвичайна актуальність і важливість для фундаментальної і прикладної радіобіології та радіаційної медицини визначається двома обставинами. По-перше, онкологи прийшли до висновку, що більша частина злоякісних пухлин виникає в людини під впливом факторів оточуючого середовища, у тому числі радіаційного. По-друге, у ряді країн реєструється збільшення частоти пухлинних захворювань (особливо раку легень та молочної залози), а також значне зростання частоти виникнення раку щитовидної залози в дітей Білорусі та в Україні після аварії на ЧАЕС унаслідок випадіння радіоактивного йоду [1].

За час, що минув після відкриття радіоактивності, рентгенівських променів тощо, у науковій літературі накопичено великі масиви експериментальних даних та результатів клінічних й епідеміологічних спостережень, які однозначно вказують на те, що радіація є канцерогенним агентом – ініціює або збільшує частоту появи онкопатологій різної локалізації у ссавців. Нами також упродовж багаторічних досліджень встановлено, що різні види радіації приводять до збільшення частоти розвитку неоплазм у лабораторних щурів та мишей [2 – 10]. Аналіз динаміки та спектра бластом у тварин, опромінених різними видами випромінювання, свідчить про те, що радіація виступає в ролі індуктора пухлинної трансформації, а не прискорює виникнення спонтанних пухлин при одноразовому зовнішньому опроміненні [3, 6, 10].

На сьогодні канцерогенну ефективність іонізуючої радіації встановлено і вона не викликає сумніву.

Водночас є низка ключових проблем, що породжують неоднозначність тлумачення механізму та закономірностей формування онкопатологічних станів, індукованих радіацією [11]. Це призводить до тривалих дискусій із ряду питань радіаційного канцерогенезу. Основними проблемами в цьому контексті є:

1. Не з'ясовано чітку концепцію походження неоплазій, що є суугобо онкологічною проблемою.

2. Не визначено роль радіаційного чинника як специфічного, самостійного чи діючого в сукупності з іншими фізичними, хімічними та біологічними факторами, що започатковує неопластичну трансформацію клітин, а в подальшому формування передпатологічного стану і, власне, конкретного виду та локалізації онкопатології.

3. Не визначено чіткі границі величини дозових навантажень, роль потужності випромінювання та тривалість експозиції в ініціації радіаційного канцерогенезу, що є причиною тривалих дискусій щодо пороговості ефекту.

4. До кінця не визначено особливості залежності “доза - час - ефект” частоти неоплазій у діапазоні малих доз радіації.

5. Неоднозначність визначення латентного періоду при індукції радіаційного канцерогенезу.

6. Неправомірність використання неадекватних методологічних підходів для екстраполяції результатів досліджень.

Роботу присвячено з'ясуванню ключових проблемних питань стосовно до сучасного уявлення про природу та закономірності канцерогенезу, індукованого іонізуючою радіацією.

Природа радіаційного канцерогенезу

Одним із головних наслідків дії іонізуючого випромінювання є підвищення ймовірності ініціації в організмі процесів канцерогенної трансформації. Не викликає сумніву, що процес формування неоплазій та клінічний їх прояв причинно зумовлений пошкодженням генетичного матеріалу клітин. На сьогодні очевидним є те, що такою причиною можуть бути мутації генів й аберації хромосом, які включають інтерстиціальні (втрата частини в середині плеча хромосоми) та термінальні (вилучається зовнішній кінець плеча хромосоми) делеції. Вважають, що такі мутації змінюють функції протоонкогенів, призводять до активації онкогенів (*erb B-2*, *mys*, *ras*), інактивації генів пухлинних супресорів (*p53* тощо) [12].

За неоплазматичної трансформації клітин важливими є якість функціонування онкогенів та пухлинних супресорних генів. Перші, як гадають, є нормальними клітинними генами, зміни в експресії яких за певних умов приводять до появи функцій онкогенів (домінантна ознака); другі, виконуючи певну роль у нормальній клітині, у пухлинній функціонують як рецесивні гени, проявляючи заборону новоутворенню за умов відсутності мутацій в одному з пари генів. Знедіяння (інактивація) пухлинного супресорного гена реалізується як його мутацією, так і делецією частини хромосоми, що його містить. На сьогодні відомо багато генів, що володіють супресорною активністю щодо пухлин різної природи. Найкраще вивченими є гени ретинобластоми (*Rb*) та *p53*.

Згідно з однією із генетичних моделей, розвиток пухлини є багатостадійним процесом [13], що може бути реалізований у результаті певної кількості генетичних ушкоджень. Такі ушкодження можуть накопичуватися впродовж тривалого часу, формуючи певну послідовність стадій розвитку новоутворення. Причому кількісна оцінка накопичення мутацій і делецій є більш пріоритетною, ніж порядок їх реалізації. Якщо припущення авторів моделі має місце, то необхідна кількість генетичних пошкоджень може бути клітинноспецифічним процесом. Іонізуюча радіація, як один із канцерогенних чинників, може вступати в процес трансформації клітини на будь-якому етапі ініціації: викликати перше пошкодження або включитися на будь-якій стадії їх накопичення, чи бути завершальним.

Прогресія онкопатологічного процесу від інтактної клітини до клінічно наявної пухлини через певні морфологічно відмінні етапи за участю ідентифікованих послідовних мутацій у конкретно визначених генах добре вивчена на прикладі пухлин товстої кишки [14]. За мутації в одній алельній копії гена супресора пухлини APC, який регулює проліферацію епітелію, а при подальшому пошкодженні другої або втраті гетерозиготності, проліферація виходить з-під контролю. Стимулюється аденоматозний ріст. Наступні мутації можуть привести до активізації інших генів, що володіють регулюючими функціями, і вони стають онкогенами. Таким чином, через мутацію та природний відбір може розвиватися клон, який уникає контрольних механізмів і росте самоуправно. Установлено, що у випадку раку прямої кишки послідовні стадії його розвитку пов'язані із 4 – 6 генетичними пошкодженнями [15]. Для того, щоб нормальний фенотип епітеліоцитів і фіброblastів перетворити в злоякісний, достатньо змін у трьох процесах: тіломеразній активності, регуляції поділу клітин і обминанні механізму апоптозу. Отже, шлях від ініціації до прогресії пов'язаний із мутаціями на кожній із послідовних стадій. Водночас вирішальними в можливій реалізації явища є врахування клітинної диференціації, апоптозу та клональної експансії.

У той же час за певних умов при гальмуванні апоптозу вилучається природний механізм клітинної вибраковки, збільшується кількість клітин зі зміненим генотипом, вони здатні до неконтрольованого поділу й фактично є попередниками пухлин [16]. Білок ген p53 виконує ключову регуляторну роль, бере участь у таких важливих біологічних процесах, як контроль клітинного циклу, репарація ДНК, апоптоз, мутагенез і канцерогенез [17]. Також до білків-регуляторів апоптозу відносять сімейство bcl 2 і BAX. Вони розміщені на мембранах мітохондрій і є ключовими регуляторами ефекторної фази апоптозу. Поділяються на дві групи, які мають протилежні властивості: ініціатори апоптозу - продукти генів BAX, BAK, BAD тощо та їх антагоністи - продукти генів bcl 2, BCL-xL, BCL-W, BCL-10 тощо [18].

Радіація, як канцерогенний чинник, викликає транслокації у хромосомах через двониткові розриви ДНК. Однак геномні перебудови, що ведуть до активзації протоонкогена, не знаходять пояснення випадковими пошкодженнями ДНК із наступним з'єднанням, бо за приблизними даними при 105 генів в організмі та 109 азотистих основ у геномі за дози 200 мГр імовірність накладки двох специфічних основ комбінації пари із двонитковим розривом була би рівною 10⁻¹⁸ - тобто малоімовірною. Очевидно, більш імовірною є молекулярна специфічність з'єднання транслокації, яка залежить від вмикання та якості процесу репарації, що призводить до рекомбінації - появи нових сполучень генів.

Генні мутації супресора пухлини можуть бути пов'язані із втратою певної кількості ДНК або частини чи цілого гена. У випадку, коли друга копія отримала мутацію, що не перечить проліферації, то клітина може вижити. Інактивація гена супресора пухлини є ініціюючим актом, у результаті чого має місце клональна експансія специфічних клітин, яка може бути зумовлена геномною нестабільністю [19]. Остання у свою чергу надає можливість подальшого накопичення мутацій, що є необхідним для розвитку злоякісного процесу [20]. На величину пошкоджень ДНК впливають й інші чинники, що діють сумісно та можуть проявити синергічний ефект [21].

Проте в клітині існують досить ефективні репараційні системи. Репарація ДНК є системою механізмів захисту геному, функцією якої є підтримання інформаційної цілісності. Недоліки в роботі таких систем призводять до виникнення раку, що найбільш наглядно демонструють дані про збільшення частоти раку при таких "хворобах репарації ДНК", як атаксії - телеангіектазія, анемія Фанконі з їх перманентною хромосомною нестабільністю. Установлено позитивний і тісний зв'язок між виникненням раку в окремих осіб у людській популяції та індивідуальною здатністю до репарації ДНК [22].

Крім явних генетичних ушкоджень, які можливо експериментально визначити, іонізуюча радіація викликає в значній частині опромінених клітин генетичну нестабільність, яку реєструють [23] за багатьма показниками: віддалена загибель клітин, збільшення кількості клітин із мікроядрами, зниження проліферативної активності та здатності до ініціації адаптивної відповіді. У таких клітин та їх нащадків істотно збільшується ймовірність генетичних ушкоджень, які у віддалені терміни можуть реалізуватися у вигляді різних ефектів, а також впливати на репродуктивну функцію в ряді поколінь тварин [24].

Показано підвищення нестабільності геному в нащадків опромінених батьків [25]. Такою проявою трансгенераційної варіабельності є збільшення темпів процесу мутації та зростання ризику онкопатологій у нащадків. Установлено, що варіабельність мікросателітних асоційованих повторів у геномі мишей має тканиноспецифічні особливості. Формування, закріплення та елімінації трансгенераційних змін геному, що індукуються радіацією в батьківських гаметах, мають істотні кількісні та якісні зміни у проліферуючих тканинах у нащадків [26]. За відносним приростом рівня поліморфізму мікросателітних асоційованих повторів у нащадків хронічне опромінення порівняно з гострим (за умов рівності величин доз радіації) є більш ефективним.

Слід також урахувати, що збільшення геномною нестабільності може реалізуватися за рахунок неядерних ішених [27], окиснювального стресу [28], еволюційних ефектів тощо. Установлено, що радіаційноіндукована геномна нестабільність має відношення до розвитку

пухлини [29, 30]. Мутаційні uszkodження, що пов'язані із радіаційнообумовленою геномною нестабільністю (точкові мутації та вилучення невеликої частини гена), є аналогічні спонтанним на відміну від специфічних безпосередньо радіаційноініційованих мутаційних пошкоджень, які призводять до вилучення великих частин гена й втрати гетерозиготності. Водночас досліди на спонтанних пухлинах тварин та пухлинах, ініційованих щільноіонізуючою радіацією, показали, що тільки 30 % радіаційноіндукованих пухлин містять вилучення великої частини гена p53 [17], для решти новоутворень характерними є точкові мутації.

Концепція клітинного тиражування геномних uszkodжень [31] теж вказує на безпороговість мутагенної дії іонізуючих випромінювань і біологічного підсилювача, що приводить до полігеномного дисбалансу з патофізіологічними наслідками. Це зміцнює позиції безпорогової концепції радіаційного канцерогенезу, зважаючи на ключову роль у ній мікродозиметричних ефектів.

Результати досліджень, що констатують реальні наслідки прояву радіаційноіндукованих неоплазм, свідчать на користь того, що в діапазоні малих доз радіації (від фонових до 200 - 500 мГр) найбільш реальною може бути безпорогова й навіть суперлінійна дозова їх залежність. Тим більше, що в цьому ж діапазоні доз (10 - 200 мГр), наприклад, виявлено гіперчутливість клітин китайського хом'ячка й меланоми людини (усієї популяції, а не окремої фракції) за показниками аберації хромосом та мікроядерного тесту, яка не залежить від загибелі фракції клітин у радіочутливій фазі клітинного циклу [32]. У зв'язку з цим припущення про те, що нелінійна або порогова залежність частоти радіаційноіндукованих неоплазм від дози є найбільш імовірною [20], з нашої точки зору, є недостатньо аргументованою.

На сьогодні процес формування радіаційноіндукованого канцерогенного ефекту, починаючи від першого етапу uszkodження ДНК й урахуванням якості її репарації, представляється досить складним, оскільки він істотно залежить від природного відбору злякисного варіанту серед uszkodжених клітин. Проміж основних факторів природного відбору слід відмітити адаптивні процеси, клітинну диференціацію, імунний нагляд, міжклітинні взаємодії та апоптоз [33, 34]. Механізми необхідності та своєчасності вмикання факторів природного відбору як окремо, так і в сукупності для діапазону малих доз радіації є недостатньо вивченими, хоча за дії великих доз різних чинників, включаючи радіаційний, є більш пізнаними.

Формування адаптивної відповіді на дію малих доз радіації за різними реакціями інтенсивно вивчається і є відносно відомою. Про наявність її здебільшого аргументується не ініціюючими або прикінцевими, а проміжними ефектами. Так, встановлено, що дія малих доз радіації тимчасово викликає збільшення радіорезистентності клітин [32], стимулює репарацію uszkodжень тощо. На клітинах *E. coli* показано [35] формування адаптивної відповіді на рівні експресії генів захисного Sox RS-регулона в результаті обробки клітин у сублетальній дозі супероксидного аніон-радикала – O_2^- , який у значущих кількостях індукується дією радіації і є значущим чинником розвитку переокисних процесів окислення. Однак експериментально не показано, що одночасно при цьому не збільшується геномна нестабільність або кількість актів помилкової репарації та інші ініційовані радіацією процеси, що не мають відношення до ядерної мішені та можуть проявитися в даній чи наступних генераціях клітин.

Запрограмована загибель клітин за рахунок набутих апоптичних властивостей вилучає з організму uszkodжені потенційно канцерогенні клітини [26]. Іонізуюча радіація в процесі реалізації апоптозу може впливати типовим пошкодженням, що впізнається, або модифікувати ефективність клітинних реакцій самовбивства.

Загальні закономірності радіаційного канцерогенезу

Аналіз наукових даних дає змогу на сьогодні сформулювати загальні закономірності радіаційного канцерогенезу. Основними з них є такі:

1. Іонізуюча радіація за будь-якої величини дози збільшує кількість пухлинних захворювань. Ця закономірність підтверджується отриманими розрахунками величин доз,

необхідних і достатніх для подвоєння частоти неоплазій, що є характерним для спонтанного канцерогенезу (рівень, що є притаманним даній популяції тварин чи людини у випадку відсутності впливу радіаційного фактора). Таку дозу називають подвоєною – D_0 . У загальному вигляді закономірність вказує на пропорційне збільшення частоти природних видів пухлин, що розраховані на одиницю поглинутої дози радіації.

2. Величини D_0 для абсолютної більшості (можливо всіх) пухлин, включаючи лейкози, є близькими. Лейкози, як форма пухлинних захворювань органів кровотворної системи, на відміну від солідних пухлин мають більший відсоток частоти появи на одиницю дози радіації, водночас їм притаманний більш короткий латентний період виникнення.

3. Ризики появи будь-якої форми пухлинних захворювань на одиницю дози радіації є приблизно однаковими. Третя закономірність впливає як наслідок другої. Питання полягає тільки в часі реалізації пухлини як клінічно встановленого факту. Слід зауважити, що мова йде про відсоткове (а не абсолютне) збільшення кількості неоплазм із урахуванням видових і вікових особливостей спонтанної їх частоти.

4. Функція частоти появи пухлин усіх форм локалізації від величини дози радіації є за певним наближенням обернено пропорційною віку опромінених когорт і відрізняється тільки коефіцієнтом пропорційності, який є константою для певного виду організмів та форми патології. Іншими словами, опромінення в більш молодому віці меншою дозою викликає таку ж кількість онкопатологій, як і опромінення більшою дозою в старшому віці. Закономірність враховує те, що з віком кількість спонтанних неоплазм зростає. З іншого боку, результати експериментальних досліджень та досвід Хіросіми й Нагасакі [36] показали, що опромінення в молодому віці викликає більшу кількість пухлинних захворювань, ніж опромінення дорослих когорт населення.

5. На сьогодні немає біологічно обґрунтованих доказів щодо існування мінімального латентного періоду – мінімального часу, упродовж якого радіаційноіндукована онкопатологія стала клінічно явною [37, 38]. Причому закономірність має місце за дії випромінювання як із високою, так і низькою лінійною передачею енергії. Відсутність таких доказів для будь-яких режимів опромінення (гострого, хронічного та тривалого), очевидно, впливає із природи формування радіогенних неоплазм і може бути зумовлена наступним. Згідно з багатостадійною моделлю вклад радіаційного компонента може реалізуватися на будь-якому етапі розвитку пухлинного процесу. Можна припустити, що на момент опромінення в деяких із експонованих організмів уже може формуватися передпатологічний стан, стадія якого існуючими методами не визначається, а іонізуюча радіація може тільки завершити етапність розвитку потенціально можливої пухлини. В інших особин радіація може вперше індукувати ушкодження ДНК і хромосом в ядрах опромінених клітин, частина з яких може бути помилково або взагалі не відновлена. Отже, іонізуюча радіація може бути фактором ініціації, продовження або завершення стадій розвитку пухлини. За тривалого опромінення, що має місце в результаті аварії на ЧАЕС та інших ситуаціях, зростає ймовірність участі радіаційного фактора в ряді послідовних стадій розвитку онкопатології, причому з непрогнозованим часом реалізації фатальної в онкологічному контексті радіаційної події. Таким чином, відсутність мінімального латентного періоду розвитку радіаційноіндукованих неоплазм має певне фундаментальне підґрунтя. Окремі пухлини можуть виникати невдовзі після радіаційної експозиції, інші – у часі впродовж життя або у нащадків опромінених батьків [39].

Сформульовані в наданому вигляді закономірності містять певні елементи припущення й вимагають додаткових експериментальних доказів і коректних результатів епідеміологічних спостережень.

Таким чином, проблема формування радіаційного канцерогенезу на рівні поточних знань за участю різних процесів, що потенційно залучені до нього, представляє велику складність і є на сьогодні невирішеною. За браком експериментальних даних не створена математична модель, яка б задовільно враховувала всі взаємопов'язані процеси із залученням багатьох показників, таких як якість та інтенсивність випромінювання, режим опромінення,

видові та вікові особливості, фізіологічний статус та стан організму, індивідуальну радіочутливість, успадковане та набуте генетичне навантаження та багато інших. Водночас результати багатьох досліджень дали змогу в певному наближенні сформулювати основні загальні закономірності радіаційного канцерогенезу, частина яких включає ще недостатньо експериментально аргументовані припущення, що потребують подальшої наукової доробки. Незважаючи на відсутність прийнятної теоретичної бази для тлумачення процесу започаткування радіаційного канцерогенезу на молекулярному рівні, наявність основних закономірностей появи радіаційноіндукованих пухлин та результати досліджень коректно виконаного експерименту дають змогу на сьогодні досить надійно визначати їх ризики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Leenhardt L., Aurengo A.* Post-Chernobyl thyroid carcinoma in children. *Baillieres Best Pract. Res. // Clin. Endocrinol. Metab.* - 2000. - Vol. 14, No. 4. - P. 667 - 677.
2. *Истомина Г.Г., Серкіз Я.И., Чеботарев Е.Е.* Канцерогенез, вызванный действием на организм быстрых нейтронов // *Тр. ИЯИ АН УССР.* - Киев: КИЯИ, 1982. - С. 39 - 46.
3. *Индык В.М., Серкіз Я.И., Парновская Н.В.* Сравнительная характеристика канцерогенной эффективности малых доз нейтронов разных энергий // Там же. - С. 16 - 19.
4. *Пинчук В.Г., Чеботарев Е.Е., Серкіз Я.И., Истомина Г.Г.* Индукция опухолей у животных, облученных быстрыми нейтронами различных энергий // *Докл. АН УССР.* - 1985. - № 11. - С. 73 - 76.
5. *Серкіз Я.И., Индик В.М., Савцова З.Д.* Індуковані неоплазії, тривалість життя та можливість їх корекції у тварин після дії іонізуючого випромінювання в малих дозах // *Матеріали міжнар. спец. виставки "Чорнобиль: екологія, людина, здоров'я".* - Київ: Медекол, 1996. - С. 46 - 49.
6. *Серкіз Я.И., Индик В.М., Липська А.И.* Біологічні ефекти у нащадків тварин, що постійно знаходяться в зоні відчуження ЧАЕС // *Чорнобильська аварія, її наслідки та проблеми їх подолання.* - Київ: НАН України, 1994. - С. 27 - 30.
7. *Пинчук В.Г., Никитченко В.В., Юрченко О.В.* Онкологическая характеристика беспородных белых крыс разведения вивария ИЭПОР НАН Украины в различные сроки после аварии на ЧАЭС // *Экспериментальная онкология.* - 1996. - Т. 18, № 2. - С. 103 - 108.
8. *Пинчук Л.Б., Родионова Н.К., Липская А.И., Глузман Д.Ф.* Костномозговое кроветворение: изучение на протяжении 10 лет после аварии на ЧАЭС // *Экспериментальная онкология.* - 1996. - Т. 18, № 2. - С. 109 - 119.
9. *Серкіз Я.И., Глузман Д.Ф., Савцова З.Д. та ін.* Розробка нових методичних підходів для ранньої діагностики злоякісних захворювань кровотворної системи та обґрунтування заходів корекції і порушень систем організму, що викликані дією радіаційного фактора в Чорнобильській зоні // *Матеріали наук.-практ. конф. "Наука. Чорнобиль - 96".* - Київ: МНС України, 1997. - С. 238 - 245.
10. *Serkiz Ya.I., Parnovskaya N.V., Indyk V.M.* Cytogenetic of 235U neutrons and d (50) + Be fast neutrons // *Neoplasma.* - 1992. - Vol. 39, No. 2. - P. 97 - 101.
11. *Gofman J.W.* Radiation-Induced Cancer from Low-Dose Exposure: An independent Analysis. - San Francisco, California U.S.A., 1990. - 448 p.
12. *Мазурик В.К., Михайлов В.Ф.* Молекулярная эпидемиология отдаленных радиационных эффектов // *Радиац. биол. Радиоэкол.* - 2004. - Т. 44, № 3. - С. 296 - 311.
13. *Vogelstein B., Fearon E., Baker S. et al.* Genetic Alterations Accumulate during Colorectal Tumorigenesis "In Recessive oncogenesis and Tumor Suppression". - New York, 1989. - P. 119 - 128.
14. *Potter J.D.* Colorectal cancer: molecules and populations // *J. Nat. Cancer Inst.* - 1999. - Vol. 91. - P. 916 - 932.
15. *Renan M.J.* How many Mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data // *Mol. Carcinog.* - 1993. - Vol. 7. - P. 139 - 146.
16. *Thomas S.B.* Apoptosis and cell cycle control in cancer. Basis mechanisms and implications for treating malignant disease / Eds. N. Shaum, B. Thomas. - UK BIOS: Scientific publishers Ltd., 1996. - 16 p.
17. *Мазурик В.К., Мороз В.В.* Проблемы радиобиологии и белок p53 // *Радиац. биол. Радиоэкол.* - 2001. - Т. 41, № 5. - С. 548 - 572.

18. Пушкарева Н.Б., Сорокина Н.И., Котеров А.Н. и др. Белки-регуляторы апоптоза из семейства bcl 2 в тканях мышей после воздействия γ -излучения в дозе 20 сГр // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2004. - Т. 44, №1. - С. 23 - 26.
19. Sidransky D. In human patched the gatekeeper of common skin cancer? // Nature Med. - 1996. - Vol. 3. - P. 1155 - 1159.
20. Trott K., Roseman M. Molecular mechanisms of radiation carcinogenesis and the linear, non-threshold dose response model of radiation risk estimation // Radiat. Environ. Biophys. - 2000. - Vol. 39. - P. 79 - 87.
21. Корнилова С.В., Леонтьев В.С., Серкиз Я.И. Влияние синергических эффектов совместного действия ионизирующего излучения и ионов металлов на структуру ДНК животных 30-км зоны ЧАЭС // Тр. Междунар. науч.-техн. конф. "Итоги 8 лет работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС". - 1994. - С. 223 - 226.
22. Mohrweiser H.W., Jones I.M. Variation in DNA repair is a factor in cancer susceptibility: a paradigm for the promises and perils of individual and population risks estimation? // Mutat. Res. - 1998. - Vol. 400. - No. 1 - 2. - P. 15 - 24.
23. Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антошина М.М. и др. Реакция популяции клеток на облучение в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2003. - Т. 43, № 2. - С. 161 - 166.
24. Indyk V.M., Serkiz Ya.I., Drozd I.P., Lypska A.I. Reproduction of generations of permanently irradiated animals // Foresight and Precaution. Proceeding of SARS and SRA-EUROPE annual conference, Edinburg International Conference Centre. May 15 - 17, 2000. - Edinburg, Scotland: Balkema, 2000. - P. 819 - 824.
25. Genetic Instability and Tumorigenesis / Ed. M. B. Kastan. - Berlin: Springer, 1977. - 210 p.
26. Безлепкин В.Г., Ломаева М.Г., Васильева Г.В. и др. Тканеспецифический характер повышения вариабельности микросателлит-ассоциированных повторов в геноме потомства γ -облученных самцов мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2004. - Т. 44, № 2. - С. 133 - 137.
27. Manti L., Jamali M., Prise K.M. et al. Genomic instability in Chinese hamster cells after exposure to X-rays or alpha particles of different mean linear energy transfer // Radiat. Res. - 1997. - Vol. 147. - P. 22 - 28.
28. Бурлакова Е.Б., Михайлов В.Ф., Мазурик В.К. Система окислительно-восстановительного гомеостаза при радиационно-индуцированной нестабильности генома // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2001. - Т. 41, № 5. - С. 489 - 500.
29. ICRP Genetic susceptibility to cancer. ICRP publication 79. International Commission on Radiological Protection. - Oxford: Pergamon Press, 1999. - 112 p.
30. Wring E.G. Radiation-induced genomic instability in haemopoietic cells // Int. J. Radiat. Biol. - 1998. - Vol. 74. - P. 681 - 688.
31. Сусков И.И., Кузьмина Н.С. Полигеномная реализация мутагенных эффектов в организме людей, подвергшихся воздействию радиации в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2003. - Т. 43, № 2. - С. 150 - 152.
32. Шмакова Н.Л., Фадеева Т.А., Насонова Е.А. и др. Цитогенетические эффекты малых доз облучения в клетках млекопитающих: анализ феномена гиперчувствительности и индуцированной резистентности // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2002. - Т. 42, № 3. - С. 245 - 250.
33. Эйдус Л.Х. Интерфазная гибель облученных тимоцитов - результат "эффекта свидетеля" // Там же. - С. 284 - 286.
34. Wyllie A.H. Apoptosis and carcinogenesis // Eur J Cell Biol. - 1997. - Vol. 73. - P. 189 - 197.
35. Васильева С.В., Махова Е.В., Мошкова Е.Ю. Взаимосвязь гена sox S с развитием адаптивной резистентности к индукторам Sox RS-регулона в клетках E. coli // Там же. - 2004. - Т. 44, № 1. - С. 18 - 22.
36. Shimizu Y., Schull W.J., Kato H. Cancer Risk among Atomic Bomb Survivors: The RERF Life Span Study // Journal of the American Medical Association. - 1990. - Vol. 64, No. 5. - P. 601 - 604.
37. Knudson A.G. Hereditary Cancer, Oncogenes and Anti-Oncogenes // Cancer Research. - 1985. - Vol. 45. - P. 1437 - 1443.
38. Nowell P.C. Mechanisms of Tumor Progression // Cancer Research. - 1986. - Vol. 46. - P. 2203 - 2207.
39. Остроумова Е.В., Аклеев А.В., Холл П. Заболеваемость раком в когорте лиц, подвергавшихся хроническому радиационному воздействию с низкой мощностью дозы in utero и после рождения в прибрежных селах реки Теча // Междунар. журнал радиационной медицины. - 2003. - Т. 5, № 1 - 2. - С. 73 - 82.

ПРИРОДА И ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАДИАЦИОННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА**А. И. Липская, Я.И. Серкиз**

Представлен анализ результатов собственных исследований и литературных данных о природе и закономерностях канцерогенеза, индуцированного ионизирующей радиацией. Показано, что ограниченное количество надежных экспериментальных данных на сегодняшний день не позволяет создать математическую модель радиационного канцерогенеза на молекулярном уровне, которая бы удовлетворительно учитывала взаимосвязанные процессы с привлечением многих показателей, характеризующих радиационный фактор и состояние организма. Сформулированы общие закономерности радиационного канцерогенеза, отдельные предположения которых еще требуют дальнейшего научного подтверждения.

THE NATURE AND PRINCIPLES OF THE RADIATION-INDUCED CANCEROGENESIS**A. I. Lypska, Ya. I. Serkiz**

The paper represents the analysis of the authors' and literary data concerning the nature and principles of the radiation-induced neoplasms. The mechanisms of the radiation-induced cancerogenesis development are not clear understood. The experimental data altogether do not allow developing the mathematical model of the radiation-induced cancerogenesis at the molecular level. This model has to take into account all necessary indices including radiation factor and the state of the organism. The general principles of the radiation-induced cancerogenesis have been formulated in the present review. It is possible to use these principles in order to predict and calculate the risks of the radiation-induced neoplasms.

Надійшла до редакції 19.05.04,
після доопрашування – 21.10.04.