

УДК 612.014.482:575.191

Е.А. Дьоміна, д-р біол. наук, Н.М. Рябченко, пр. інж.,
А.Г. Кудрявцева, асп., В.М. Войціцький, д-р біол. наук

ОЦІНКА І ПРОГНОЗУВАННЯ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ РАДІАЦІЙНОЇ ЧУТЛИВОСТІ НА ОСНОВІ ТЕСТ-СИСТЕМИ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ

Досліджено індивідуальну радіаційну чутливість умовно здорових киян за допомогою G₂-assay. Уперше було встановлено, що індивідуальні відмінності радіочутливості формуються за рахунок обміну хроматидного типу й виявляються незалежно від дози γ-опромінення. Використання модифікованого G₂ тесту об'єктивізує формування груп підвищеного променевого та канцерогенного ризику.

Individual radiosensitivity of the clinically normal inhabitants of Kyiv was investigated with the help of G₂-assay. For the first time it was established that variations in individual radiosensitivity are formed due to the exchanges of chromatide type and are displayed independently of the dose of γ-radiation. Application of the modified G₂-assay makes it possible to objectify the formation of the groups with the increased radiation and cancer risk.

Вступ. Одним з фундаментальних питань радіобіології є оцінка стабільності функціонування генетичного апарату, оскільки ураження геному складають основу пошкоджень імунної системи, розвитку канцерогенезу, зниження тривалості життя тощо. Інформацію про стан генетичного апарату соматичних клітин людини можна отримати за допомогою аналізу рівня та спектра аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові, які є найчутливішим індикатором мутагенної дії та рекомендовані ВОЗ і МАГАТЕ для біоіндикації ступеня променевої дії. При оцінці радіаційно-індукованих ефектів малих доз радіації за частотою аберацій хромосом у соматичних клітинах встановлено складну нелінійну залежність "доза – ефект", що характеризується наявністю дозозалежної ділянки. При цьому слід відмітити більш високу ефективність дії на одиницю дози опромінення в області низьких доз, ніж в області великих [1].

Разом з тим показано, що аберації хромосом відіграють важливу роль в активації протоонкогенів та інактивації генів-супресорів пухлинного росту [2]. Тому підвищений рівень аберацій хромосом може оцінюватися як показник підвищеного cancer-risk, а ряд ендо- та екзогенних факторів модифікують генетичні ефекти і, таким чином, схильність до розвитку злоякісних новоутворень (ЗН). Така оцінка неможлива без вивчення та прогнозування індивідуальної радіочутливості людини, яку здійснюють за допомогою тестуючого опромінення в найбільш радіочутливому періоді клітинного циклу – G₂ періоді [3]. Розбіжності в показниках індивідуальної радіочутливості хромосом обстежених осіб, що спостерігаються при тестуючому опроміненні можуть бути наслідком порушень репарації ДНК.

Оскільки групою найвищого радіаційного ризику є учасники ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС 1986 р. [4], актуальним і практично вагомим є дослідження ступеня нестабільності геному соматичних клітин опромінених осіб з метою формування груп підвищеного променевого та онкологічного ризиків.

Вивчення індивідуальної радіочутливості на хромосомному рівні (G₂-assay) у комплексі з іншими біомаркерами є одним з перспективних підходів до оцінки нестабільності геному умовно здорових осіб. Проте порівняно короткий термін його застосування вимагає подальшого вдосконалення, стандартизації, пошуку шляхів пояснення та подолання розбіжностей у даних, що виникають при дослідженнях у різних лабораторіях [5].

Мета роботи – оцінити ступінь дестабілізації геному в опромінених осіб і умовно здорових мешканців м. Києва в умовах променевого навантаження *in vitro*.

Об'єкт і методи досліджень. Дослідження виконувались за допомогою тест-системи лімфоцитів периферичної крові людини. Вивчено характер дозової залеж-

ності променевих маркерів (дицентричних хромосом) у лімфоцитах периферичної крові УЛНА із злоякісними новоутвореннями (ЗН) та іншими захворюваннями. Для аналізу відмінностей променевих маркерів у УЛНА із захворюваннями різних класів обчислено коефіцієнти кореляції цитогенетичних показників з документованою дозою опромінення.

Індивідуальну радіочутливість умовно здорових донорів оцінювали за допомогою G₂-assay [6]. Опромінення в дозах 1,0 і 1,5 Гр γ-променями ⁶⁰Со (потужність дози 1,5 Гр/хв) здійснювали через 46 год після стимуляції лімфоцитів.

Культикування лімфоцитів периферичної крові проводили за стандартною методикою протягом 52 год з наступним розгорнутим цитогенетичним аналізом, що виконувався згідно з міжнародними критеріями.

Усього виконано 120 досліджень і проаналізовано 16 тисяч метафаз.

Результати та їх обговорення. Нами вперше встановлено, що в групі УЛНА із ЗН коефіцієнти кореляції променевих маркерів (дицентрики, центричні кільця – 0,59 і 0,56 відповідно) з дозою опромінення, вірогідно перевищують відповідні коефіцієнти в групах УЛНА із захворюваннями нервової системи, системи кровообігу, органів травлення. Це означає, що незважаючи на віддалені терміни обстеження і пов'язану з цим елімінацію значної частини променевих маркерів з периферичної крові, тільки в групі ліквідаторів із ЗН зберігається залежність "доза – ефект" для цих показників. В інших групах дозова залежність слабо виражена або відсутня. Ці дані свідчать про те, що низькі дози поглиненої радіації є статистично значущими факторами ризику виникнення ЗН, що може бути пов'язано з недостатньою інтенсивністю антиканцерогенного захисту організму за дії радіації в цьому діапазоні доз, який включає елімінацію абераційних клітин системою імунного нагляду за антигенною стабільністю внутрішнього середовища організму, репарацію, відновно-компенсаторні процеси тощо [7].

На рис 1, а, б наведено результати дослідження індивідуальної радіочутливості умовно здорових киян за частотою аберацій хроматидного типу, які є найхарактернішим видом ушкоджень хромосом при опроміненні в G₂ періоді. Найбільші розбіжності у виході загальної частоти хроматидних аберацій спостерігаються при опроміненні в дозі 1,5 Гр (рис. 1, б). Наприклад, частота хроматидних аберацій у пацієнтів № 2 і № 6 розрізняється більше ніж у 3 рази.

Хроматидні й ізохроматидні делеції становлять 79 % від загального числа хроматидних аберацій. Найбільші індивідуальні розбіжності в рівні цих показників відмічаються при опроміненні в дозі 1,5 Гр (рис. 1, б).

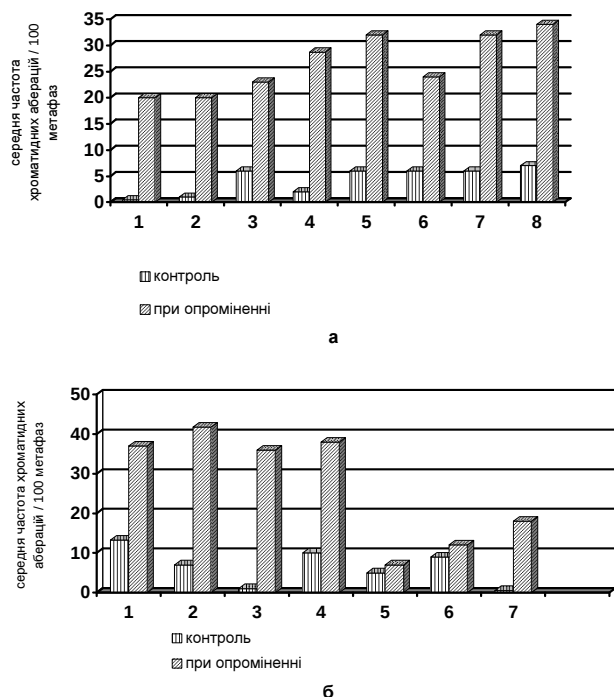


Рис. 1. Частота аберацій хроматидного типу в лімфоцитах умовно здорових донорів до і після тестуючого опромінення в дозі 1,0 Гр (а) та 1,5 Гр (б)

УДК 577.152

І.І. Паталах, канд. біол. наук

РЕДОКС-РЕГУЛЯЦІЯ КЛІТИННИХ СИГНАЛІВ

Запропоновано огляд сучасних даних щодо регуляторної ролі прооксидантно-антиоксидантних реакцій у проведенні клітинних сигналів. Розглянуто механізми редокс-регуляції роботи сигнальних молекул та їх участь у перетворення фізіологічних реакцій у патологічні.

Some actual data on prooxidant-antioxidant regulation of cell signal transduction have been proposed. It is shown how redox-regulation can influence signal molecules and which are their participation in reversion of physiological reaction into pathology.

Вступ. Традиційні уявлення про систему передавання сигналів через плазматичну мембрану до ядра та формування клітинної відповіді базуються на теорії гормональної регуляції, де чільне місце належить рецепторному механізму розпізнавання зовнішнього сигналу. Поряд з тим, гіпо- чи гіпертермія, гіпоксія й гіпероксія, взаємодія з патогенами, механічні ушкодження та багато інших екзогенних чинників викликають первинні зміни фізико-хімічних властивостей мембран з наступним утворенням активних радикалів кисню та органічних радикальних продуктів. Вільні радикали можуть виконувати роль міжклітинних сигнальних молекул, якщо вивільняються в екстрацелюлярний простір (наприклад, у плазму крові як наслідок "оксидативного вибуху" фагоцитів чи в апопластну рідину рослин, де функціонують екзогенні пероксидази). Але як відбувається трансдукція подібних сигналів у клітину? Чи можна розглядати продукування вільнорадикальних інтермедіатів як розширення спектра вторинних посередників сигнальної системи клітин? Чи є необхідність у відповідних рецепторах на поверхні мембран? Для з'ясування цих питань ми намагалися проаналізувати редокс-систему на відповідність щодо певних критеріїв: 1) інформативність, тобто спроможність відобразити природу та інтенсивність сигналу; 2) наявність механізмів швидкого гальму-

Висновки. Нами вперше встановлено, що індивідуальні розбіжності радіочутливості, що формуються за рахунок аберації хроматидного типу, виявляються незалежно від дози γ -опромінення (1,0; 1,5 Гр).

Ураховуючи зв'язок між радіаційно-індукованою нестабільністю геному та схильністю до розвитку ЗН, обстежені особи з виявленою підвищеною хромосомною нестабільністю належать до групи потенційно високого канцерогенного ризику й потребують тривалого медичного та цитогенетичного моніторингу, об'єктивізація яких пов'язана з подальшим удосконаленням застосування G_2 -assay.

1. Гофман Д. Рак, вызываемый облучением в малых дозах / Под ред. Е.Б. Бурлаковой, В.Н. Лысцова. – М., 1994. – Т. 1. 2. Hagman L., Brogger A., Hansteen J., Heim S. // Radiat. res. – Vol. 54. – P. 2919–2922. 3. Darroudi F., Vyas R.C., Vermeulen S., Natarajan A.T. // Mutat. res. – 1995. – Vol. 328. – P. 83–90. 4. Бариляк І.Р., Деміна Э.А. // Доп. НАН України. – 2001. – № 2. – С. 190–193. 5. Pallitti F., Pichierri P., Franchitto A. et al. // Int. J. radiat. biol. – 1999. – Vol. 75. – P. 621–627. 6. Scott D., Barber J.B.P., Spreadborough A.R. et al. // Int. J. Radiat. Biol. – 1999. – Vol. 75. – P. 1–10. 7. Djomina E.A. The role of the increase of cancer occurrence in liquidators of Chernobyl accident consequences // Eur. Congr. radiol. – Vienna, 2001.

Надійшла до редколегії 20.09.04

вання продукції сигнальних молекул після припинення дії сигналу; 3) здатність до вибіркової активації чи інактивації функціональних молекул (у першу чергу білків-ферментів і регуляторних білків).

Чи існує редокс-регуляція? Сучасні наукові публікації свідчать про "еволюційну" зміну уявлень щодо біологічної ролі прооксидантно-антиоксидантних процесів. Поступово формується розуміння, що поряд із захистом клітин і участю в розвитку патологічних станів вільнорадикальні продукти та компоненти антиоксидантної системи захисту (АОС) відіграють важливу роль у регуляції життєзабезпечення клітини й підтримки міжклітинних контактів. Автори кількох цікавих оглядів з цієї теми навіть почали впевнено використовувати термін "редокс-регуляція" [1–3].

Аналізуючи більш ніж 600 повідомлень, В. Дрог [1] підсумовує, що редокс-регуляція є необхідною умовою забезпечення деяких фізіологічних функцій і клітинних процесів, а саме:

- ♦ підтримка тонусу судин;
- ♦ контроль за функцією дихання шляхом регуляції вмісту кисню в судинах;
- ♦ релаксація смугастих м'язів;
- ♦ продукція еритропоєтину;
- ♦ підсилення імунологічних реакцій;