

PACS: 87.14.Cc, 87.16.Dg

## MODELING OF MOLECULAR MECHANISMS OF RADIATION ADAPTIVE RESPONSE FORMATION

 **Maryna A. Bondarenko<sup>a,\*</sup>**,  **Olga V. Zaitseva<sup>a,†</sup>**,  **Valerija M. Trusova<sup>b,††</sup>**

<sup>a</sup>*Kharkiv National Medical University, 4 Nauki Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine*

<sup>b</sup>*V.N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine*

\*Corresponding Author: [ma.bondarenko@knmu.edu.ua](mailto:ma.bondarenko@knmu.edu.ua)

<sup>†</sup>E-mail: [ov.zaitseva@knmu.edu.ua](mailto:ov.zaitseva@knmu.edu.ua), <sup>††</sup>E-mail: [valerija.trusova@karazin.ua](mailto:valerija.trusova@karazin.ua)

Received April 26, 2021; revised April 30, 2021; accepted May 6, 2021

The phenomenon of adaptive response is expressed in the increase of resistance of a biological object to high doses of mutagens under the conditions of previous exposure to these (or other) mutagens in low doses. Low doses of mutagen activate a number of protective mechanisms in a living object, which are called hormetic. Thus, the adaptive response and hormesis are links in the same chain. Radiation hormesis refers to the generally positive effect of low doses of low LET radiation on biological objects. The phenomenology of radiation-induced adaptive response and radiation hormesis for biological objects of different levels of organization is considered; the review of existing theories describing the dose-effect relationship has been reviewed. The hypothesis proposing one of the mechanisms of formation of radiation adaptive response of cells taking into account the conformational structure of chromatin has been submitted. The analysis of modern concepts of the phenomenon of hormesis on the basis of modeling of molecular mechanisms of formation of hormetic reactions to low-dose low LET radiation has been carried out. The parameters that can be used for quantitative and graphical evaluation of the phenomenon of hormesis was considered, and a formula for calculating the coefficient of radiation-induced adaptive response has been proposed. A review of mathematical models describing the radiation relative risk of gene mutations and neoplastic transformations at low-dose irradiation of cohorts has been performed. The following conclusions have been made: radiation hormesis and adaptive response are generally recognized as real and reproducible biological phenomena, which should be considered as very important phenomena of evolutionarily formed biological protection of living organisms from ionizing radiation. The hormesis model of dose-response relationship makes much more accurate predictions of a living object's response to radiation (or other stressors) in the low-dose range than the linear threshold (LNT) model does. The LNT model can adequately describe reactions only in the region of high doses of radiation, and, therefore, extrapolation modeling of biological object's reactions from the zone of high doses to low doses is not correct.

**KEY WORDS:** adaptive response, radiation hormesis, dose-effect relationship, low radiation doses, cancer risk.

Сучасні дослідження [1-3] свідчать, що адаптивна відповідь є одним з механізмів захисту біологічних об'єктів від дії радіації та інших агентів хімічної та фізичної природи в високих дозах. Адаптивна відповідь виражається в підвищенні стійкості біологічного об'єкту до високих доз мутагенів при попередньому впливі на нього цими мутагенами в малих дозах і розвивається через кілька годин або діб після першого (адаптуючого) впливу.

Незважаючи на те, що феномен адаптивної відповіді відомий понад п'ятдесят років, механізм його залишається остаточно нез'ясованим і математично не описаним.

Дослідження механізмів формування адаптивної відповіді тісно пов'язане із з'ясуванням механізмів явища гормезису – стимулюючої дії невеликих доз стресорів різної природи. Іншими словами, якщо вплив високих рівнів стресорів є пригнічуючим, то низькі (легкі, сублетальні і субтоксичні) дози є стимулюючими. Помічено, що гормезисні прояви на кривих залежності "доза-ефект" зустрічаються у різних представників біоти, починаючи від вірусів і бактерій і закінчуючи приматами і людиною.

Під радіаційним гормезисом (від лат. *hormaein* – збуджувати, англ. *hormesis*) розуміють загально позитивну дію рідкоіонізуючого випромінювання у діапазонах низьких доз і потужностей доз на біологічні об'єкти різних рівнів інтеграції. Радіаційний гормезис може виявлятися, наприклад, у вигляді прискорення проліферації клітин, росту опромінених біологічних об'єктів, стимулюванні рівня імунітету організму (рослинного та тваринного), вірулентності патогенів тощо.

### МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ АДАПТИВНОЇ ВІДПОВІДІ

Багато дослідників [4-10] вважають, що для формування адаптивної відповіді необхідна активація системи репарації ДНК. Це припущення ґрунтується на ряді фактів. Так, спостерігався підвищений УФ-індукований позаплановий синтез ДНК в адаптованих клітинах. Було показано також, що інгібітори білкового синтезу пригнічують формування адаптивної відповіді. Крім того, необхідність приблизно 4-х годинної експозиції після адаптуючої дози для розвитку радіорезистентності клітин є також доказом індукції певних ферментних систем. Причому після адаптуючої дози в клітинах були виявлені нові білки [11]. З цих результатів випливає, що цитогенетична адаптивна реакція пов'язана не тільки з активацією репараційних ферментів, але й з індукцією захисних білків. Лімфоцити були першим типом клітин людини, на яких була продемонстрована адаптивна реакція на низькі дози опромінювання. Після низької дози (1 – 10 сГр) впливу X-променями на лімфоцити

периферичної крові людини була відзначена індукція двох нових білків 14 кДа і 35 кДа. Ці білки не утворюються ні при більш низьких, ні при більш високих дозах радіації і, можливо, забезпечують розвиток подальшої стійкості клітин. Більше того, в адаптивній реакції приймають участь білки, які в неопромінених клітинах виявлені не були [12, 13]. В клітинах мишей, які хронічно опромінювалися низькими дозами X-променів, відзначалася підвищена активність ДНК-полімерази [14].

В роботі [15] відзначається, що при опроміненні біологічних об'єктів у макромолекулах, зокрема ДНК, виникають додаткові до спонтанних радіаційно-індуковані ушкодження, число одониткових та двониткових розривів зростає із ростом дози опромінення. В роботі [16] показано, що низькі дози радіації стимулюють утворення специфічних білків, які беруть участь у процесах репарації ДНК. При цьому відбувається тимчасове інгібування синтезу ДНК, внаслідок чого у клітини з'являється додатковий час для репарації ушкоджень ДНК. Інгібування синтезу, як припускають автори, може також стимулювати утворення перехоплювачів вільних радикалів, в результаті чого опромінені клітини стають більш радіорезистентними до подальших впливів більш високих доз радіації [16]. Припускається існування зв'язку між розвитком гормезису та утворенням активних форм кисню (АФК) та активних форм азоту (АФА) [17].

Автори [6, 18-22] також вважають, що механізм формування адаптивної відповіді пов'язаний з активацією системи репарації ДНК. Доказом цього положення служить відсутність радіаційної адаптивної відповіді в клітинах, дефектних по репарації пошкоджень ДНК. У зв'язку з цим слід зазначити, що клітини деяких організмів не здатні до формування адаптивної відповіді, що демонструє генетичну варіабельність людей.

Цілком зрозумілою є думка про те, що в механізмі адаптивної відповіді велику роль відіграє подовження клітинного циклу (якщо адаптуюча доза дається в  $G_0$  фазі). У цьому випадку збільшується період часу, необхідний для здійснення всіх репаративних процесів після опромінення [9, 18, 23, 24].

Відомі дані [21], що показують зміну експресії низки генів і регуляторних РНК після дії малих доз радіації. Ці епігенетичні показники дозволяють пояснити індивідуальні відмінності у величині радіоадаптивної відповіді.

Відомо, що в ролі стресора може виступати не тільки іонізуюче випромінювання, а і, наприклад, хімічні речовини, температурний фактор, тощо. Так встановлено, що адаптуючими факторами можуть виступати малі дози іонізуючої радіації (рентгенівського, гамма випромінювання),  $H^2$ -тімідину, перекису водню, тепловий шок, ряд хімічних мутагенів [6-9]. При цьому в попередньо обробленій мутагеном клітині формується стійкість не тільки до відповідного агенту, але і до інших стрес-агентів. Це явище відомо як перехресна адаптивна відповідь. Проводячи аналогію з вірусним інфікуванням, можна згадати приклади появи неспецифічних факторів імунітету, наприклад, утворення інтерферону, індукованого одним вірусом і активного по відношенню до великого числа інших вірусів.

Феномен адаптивної відповіді в якійсь мірі можна порівнювати з ефектом вакцинації, коли контакт з малими дозами збудника (бактерій, вірусів) не викликає патологічного процесу, а індукує стимуляцію імунітету і стійкість до високих доз відповідного збудника [25-27].

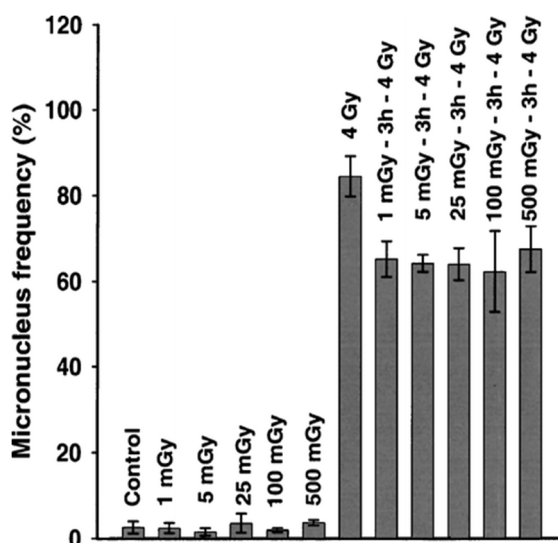
Існує гіпотеза про те, що низькі дози іонізуючого випромінювання стимулюють активацію механізмів відновлення, які захищають від хвороб і які взагалі не активуються за відсутності іонізуючого випромінювання. Результат дії малих доз радіації відрізняється від відповіді на вплив високих доз і пов'язаний з активацією захисних систем клітини. У нормальних клітинах після впливу малих доз виявлено стимуляцію ендогенної антиоксидантної системи репарації, а на рівні організму відповідь на дію малих доз радіації супроводжується і активацією імунної системи. Показано, що низькі дози радіації можуть стимулювати імунологічні реакції шляхом полегшення процесу передачі сигналу [23, 28-34].

Однією з гіпотез, що пояснює формування радіоадаптивної відповіді, є припущення про гетерогенність популяції клітин по радіочутливості [20]. За цієї умови при першому адаптуючому опроміненні малими дозами іонізуючої радіації радіочутливі клітини гинуть, а ті клітини, що залишилися, створюють картину підвищеної радіостійкості при повторному опроміненні. Однак в такому випадку важко пояснити перехресну адаптивну відповідь, коли в якості адаптуючого до радіації фактора використовують не радіацію, а інші мутагени. Чутливість до різних факторів детермінується різними генами, і відбір, наприклад, не міг би супроводжуватися відбором радіочутливих клітин. В такому випадку радіоадаптивна відповідь мала б бути відсутньою, але перехресна адаптивна відповідь відома, і її важко пояснити з цих позицій [35, 36].

Сучасні дослідження радіоадаптивної реакції [37-39] вказують на те, що активація цього захисного ефекту досягала максимуму при адаптуючій дозі 1 мГр, а потім залишалася на рівні максимуму в діапазоні адаптуючих доз між 1 мГр і 500 мГр за умови опромінювання з низькою потужністю дози (рис. 1).

Оскільки  $\gamma$ -випромінювання  $^{60}Co$  1 мГр дає в середньому один електронний трек на ядро клітини ссавців [40], це найнижча експозиція, яку може отримати клітина. Таким чином, результати вказують на те, що максимальний захисний ефект відбувся у відповідь на першу дозу випромінювання, і що при більших дозах, коли кожна клітина, безперечно, отримувала кілька треків, адаптивна реакція не була більшою (або меншою). Однак через випадкову природу випромінювання доза, яка в середньому дає один трек на клітину, насправді не забезпечує трек у кожній клітині. Велика фракція клітин, що зазнали впливу 1 мГр, не отримує жодного треку, тоді як менша фракція отримує 2 і більше треки. Більш високі дози (10–500 мГр), де клітини, безперечно, отримували кілька треків, не призвели до більшої реакції, ніж доза 1 мГр. Таку ситуацію можна пояснити

існуванням ефекту «сторонніх спостерігачів»: біологічною реакцією клітин, які не були експоновані, на події у сусідніх експонованих клітинах. Це означає, що експоновані клітини виробляють біологічний сигнал, який передається через оточуюче середовище неекспонованим клітинам. Такий сигнал може виділятися протягом приблизно 24 годин.



**Рисунок 1.** Адаптація нормальних клітин фібробластів людини, спричинена впливом різних доз  $\gamma$ -опромінення  $^{60}\text{Co}$  при  $37^\circ\text{C}$ , виміряна частотою утворення мікроядер у двоядерних клітинах (по осі ординат). Всі клітини інкубували протягом 3 годин при  $37^\circ\text{C}$  після впливу адаптувальної дози (1 мГр, 5 мГр, 25 мГр, 100 мГр або 500 мГр) та перед опроміненням контрольною дозою 4 Гр. Контрольні неадаптовані клітини піддавались опроміненню дозою 4 Гр. Клітини, що зазнали впливу будь-якої адаптувальної експозиції до застосування дози 4 Гр, суттєво відрізнялись від клітин, що зазнавали впливу лише дози 4 Гр;  $p < 0,05$ .  $m \pm \text{SD}$ ,  $n = 3$  [39]).

### ГІПОТЕЗИ І МОДЕЛІ РАДІАЦІЙНОЇ АДАПТИВНОЇ ВІДПОВІДІ

Процес формування адаптивної відповіді умовно проходить в два етапи: спочатку біологічний об'єкт піддається впливу невеликої дози мутагену, а через певний час переходять до другого етапу – об'єкт вдруге піддається впливу мутагену, але вже у значно вищій дозі. Завдяки певним реакціям на першому низькодозовому етапі реалізується явище адаптивної відповіді.

Дослідження [15, 41-45] адаптивних реакцій живих об'єктів показують, що перший етап формування адаптивної відповіді є проявом гормезису. На цьому етапі включається низка реакцій на пошкодження, що підвищують стресостійкість біологічного об'єкта, і ушкодження на другому етапі вже не такі значні, як вони могли би бути без попередньої адаптувальної дози.

При оцінці явища радіаційного гормезису слід враховувати, що реакція біологічного об'єкта на дію фактора стресу, зокрема радіаційного, залежить як від характеристик радіаційного фактора (доза, потужність дози, лінійна передача енергії (ЛПЕ)), так і від властивостей об'єкта опромінення, від характеристик його вихідного стану, зокрема поточної стійкості/чутливості до дії стресора. Якщо об'єкт на момент повторної дії стрес-агента ще знаходиться у перехідному стані активації захисних реакцій, він менш уразливий, тобто адаптований для нового удару завдяки поточній підвищеній стресостійкості. Часто гормезис асоціюють виключно зі стимуляцією, але це, на наш погляд, занадто спрощений підхід. Стимуляцію слід розглядати, скоріше, як захисну відповідь біологічного об'єкта на пошкодуючу дію стрес-фактора і один з етапів розвитку реакції на його вплив. При цьому радіостимуляція має транзитивний, тимчасовий характер; наприклад, на рівні клітини вона триває протягом приблизно трьох клітинних циклів. Аналіз механізмів формування радіаційної адаптивної відповіді свідчить про те, що радіаційна адаптивна відповідь - це один з доказів існування радіаційного гормезису.

Визнання гормезису як життєздатної теорії «доза-реакція» було обмеженим до недавнього часу частково через погане концептуальне розуміння, неналежне спеціальне використання цього поняття, а також відсутність розуміння певних механізмів гормезису [46-52]. Вивчаючи історію цієї теорії, стає ясно, що як фармакологічні, токсикологічні, так і радіологічні дослідження надають докази горметичної реакції на низьку дозу стресора, але ретроспективне вивчення досліджень може бути проблематичним.

### Лінійна безпорогова модель залежності «доза-ефект»

Автори [53] досліджують основні чинники, які сприяли маргіналізації радіаційного гормезису на початку і середині 20-го століття. Найбільш важливим фактором, що вплинув на «зникнення» поняття радіаційного гормезису, була відсутність згоди з приводу того, як визначити це поняття і кількісно описати його характеристики при розгляді залежності «доза-реакція». Якби радіаційний гормезис був визначений як помірна зверхкомпенсація порушення гомеостазу, що узгоджувалося б з переважаючими уявленнями в області хімічного

гормезису, це послужило б теоретичною і практичною основою відповіді на критику цієї гіпотези. Другим критичним фактором, не на користь гіпотези радіаційного гормезису, стала відсутність визнання радіологами концепції хімічного гормезису, яка була більш обґрунтованою і узагальненою, ніж концепція радіогормезису. Третій фактор полягав в тому, що серйозна наукова критика наявності стимулюючого впливу низьких доз радіації була підтримана Міжнародним комітетом з радіаційного захисту (МКРЗ), внаслідок чого радіаційна горметична гіпотеза була виключена із запланованих широкомасштабних досліджень.

Ще в 1956 році МКРЗ запропонував прийняти «лінійну безпорогову модель» (англ., LNT model - linear non-threshold model). Постулатом, на якому неявно базується LNT концепція, є припущення про те, що канцерогенний ефект внаслідок дії радіації лінійно залежить від дози опромінення, тобто є постійним на одиницю дози, незалежно від дози та потужності дози. МКРЗ пояснив свій вибір моделі наступним чином.

Оскільки про існування порогової дози невідомо, передбачається, що навіть найменші дози дають пропорційно малий ризик індукції малігнізації. Подібним чином, внаслідок нестачі відомостей про характер залежності «доза-ефект» при індукції малігнізації у людини, особливо при тих рівнях доз, які важливі для радіологічного захисту, Комітет не бачить ніякої практичної альтернативи для цілей радіологічного захисту прийняттю припущення про лінійну залежність між дозою та ефектом, а також того, що доза діє кумулятивно. Комітет знає, що припущення про безпороговість і про повну адитивність всіх доз можуть бути некоректними, але навряд чи вони будуть вести до недооцінки ризику [54].

Наукова коректність LNT моделі протягом останніх десятиліть була приводом для численних дискусій [55-59] і останнім часом набула нового інтересу. Частина дослідників пояснює існування LNT моделі концепцією про те, що низькі рівні радіації збільшують мутації, і, наче б то, збільшення кількості мутацій веде до пропорційного збільшення числа ракових захворювань.

З іншого боку, існує безліч свідчень на користь існування радіаційного гормезису, тобто проти LNT моделі, включаючи дослідження когорт, що вижили після атомних бомбардувань, фонові радіації, радіації навколишнього середовища, хворих на рак, медичного опромінення та професійного опромінення. Отже існують достатньо вагомі докази наявності радіаційного гормезису і його захисної дії при впливі низьких доз [60-62].

#### **Порогова доза ушкоджуючого впливу іонізуючого випромінювання**

За останні роки науковцями підсумовані дані про молекулярні і клітинні наслідки опромінення іонізуючим випромінюванням в малих дозах. Розглянуто ефекти на рівні геному - пошкодження ДНК і їх репарація, модифікація структури хроматину, апоптоз і цитогенетичні пошкодження, експресія генів і синтез нових білків, а також віддалені наслідки променевого впливу (мутагенез, неопластична трансформація та інше). Вивчено зміни структури і складу клітинних мембран, стимуляція проліферації, модифікація систем антиоксидантного захисту тощо.

При цьому зроблено висновок [15, 57-62], що порогова доза шкідливого впливу іонізуючого випромінювання таки існує, але величина її залежить від рівня біологічної інтеграції, на якому знаходиться об'єкт. При гострому опроміненні найбільш низький дозовий поріг відзначається на молекулярному і клітинному рівнях (цитогенетичні ефекти та репродуктивна загибель клітин відбувається при дозах в діапазоні 1 – 2 сГр). На рівні тканин, органів та цілого організму порогова ушкоджуюча доза підвищується і становить приблизно 10 – 20 сГр. В діапазоні доз нижче 1-2 сГр включно ушкоджуючих ефектів опромінювання не виявляються, а, навпаки, саме в цій області відзначаються прояви явища гормезису. Деякий ризик проявляється при дозі від 2 до 5 сГр, де зареєстровано нижню межу тестованих цитогенетичних пошкоджень. Оскільки доза 2 – 5 сГр найбільшою мірою сприяє прояву радіоадаптивної відповіді, цей діапазон може бути названий зоною виразних «умовно сприятливих» і невиразних ушкоджуючих ефектів випромінювання. При пролонгованому та хронічному опроміненні зберігаються закономірності зростання дозового шкідливого порогові від молекулярного та клітинного рівня до рівня організму (для молекулярно-клітинного рівня цей поріг перевищує рівень природного радіаційного фону на 2 – 3 порядки, для рівня організму - до 5 порядків). При більшій дозі (особливо, починаючи з 10 сГр) вираженість несприятливих ефектів випромінювання зростає і з'являється значний ризик прояву віддалених наслідків. Рівень цитогенетичних пошкоджень підвищується і починає лінійно залежати від дози випромінювання, а ефекти гормезису та радіаційної адаптації виражені слабо або зовсім відсутні [63].

Специфікою прояву гормезису є різноманітність проявів ефектів і механізмів радіостимуляції на різних рівнях структурно-функціональної організації біологічних об'єктів - від молекулярного до рівня організму. Слід враховувати, що дози, які є стимулюючими на більш високому рівні, знаходяться на межі з пошкоджуючими дозами для нижчого рівня. Тобто якщо при певній дозі на рівні спостережуваного рівня розвиваються субпошкодження, то на нижчому рівні організації можуть відбуватися значні пошкодження об'єкту та його складових. Радіаційну стимуляцію на даному рівні можна розглядати як вторинну реакцію (наслідок) пошкоджень і наступних відновлюваних реакцій на попередньому, нижчому рівні. Отже треба розрізнявати інтервали стимулюючих/ушкоджуючих порогових доз для різних рівнів біологічної організації, причому чим вищий рівень інтеграції живого об'єкта, тим вищою є для нього стимулююча доза. Таким чином, реакція на вплив низьких доз може еволюціонувати від пошкодження на молекулярному рівні до корисної адаптаційної реакції на рівні всього організму. Якщо подивитись з іншого боку, при оцінці дії низьких доз іонізуючого випромінювання

неможна забувати, що стимуляція на рівні організму не завжди може вважатися синонімом корисності – кожна стимуляція взагалі і, зокрема, радіаційна, має свою “ціну”, оскільки при стимуляції на рівні фізіологічних реакцій одночасно може відбуватися і накопичення генетичних порушень на клітинному рівні.

Зрозуміло, що механізми стимуляції на різних рівнях організації також відрізняються, отже більш високий рівень організації живого володіє більш широким спектром механізмів захисту і стимуляції, а отже і стимулюючі дози для нього будуть більш високими.

В опублікованому дослідженні зарубіжних радіобіологів було виявлено, що опромінення фібробластів рентгенівськими променями в дозі 1 мГр призводить до двократного підвищення рівня двониткових розривів ДНК [64]. Однак вказане збільшення рівня нерепарованих розривів було відзначено для тієї клітинної популяції, яка знаходиться у спокої. Як тільки клітини починали ділитися, показник повертався до норми. Автори зазначеної роботи вважають, що при цьому включався захисний механізм апоптозу, який елімінував клітини, що мали ушкодження, (як відомо, без проліферації клітин немає мутагенезу і канцерогенезу). З цієї точки зору виявлений феномен настільки малої дози, як 1 мГр, може розглядатися як стимуляція захисного механізму, який видаляє найбільш «слабкі клітини» (тобто клітини з найбільш слабкими механізмами репарації – такими, що індукція пошкоджень в них стає можливою навіть після «флюорографічної» дози). Як вважають авторитетні фахівці в галузі радіобіології [6, 15, 46-47], більшість ефектів, виявлених для найменших доз опромінення, можуть бути впевнено віднесені до стимулюючих (як це має місце, наприклад, у разі радіоадаптивної відповіді після впливу доз в діапазоні 0,2 – 20 мГр).

Результати вивчення опромінених когорт в результаті атомних бомбардувань, а також людей, що проживають в областях з підвищеним природним радіаційним фоном і в регіонах з високими рівнями радонової експозиції та ін. [54], демонструють в більшій кількості сприятливі, гормезисні ефекти радіації в малих дозах. Зокрема, автори [65] представили безліч фактів гормезису і наявності порогів не тільки для рідко-, але і для щільноіонізуючого випромінювання.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### Гіпотеза одного з можливих механізмів адаптивної відповіді

Нами пропонується нова гіпотеза існування одного з молекулярних механізмів явища радіоадаптивної відповіді, спостережуваної при дії на клітини рідкоіонізуючих випромінювань в малих дозах. Вона полягає в наступному.

Головною причиною загибелі клітини є, як відомо, ушкодження ниток ДНК цієї клітини, які не репаруються, тобто, ушкодження її хроматину. Але хроматин клітини неоднорідний. Він може існувати в клітині і у вигляді гетерохроматину з максимальною мірою компактизації ниток ДНК, і у вигляді еухроматину зі значною мірою "розплітання" цих ниток, що необхідно для зчитування генетичної інформації. Ця думка знаходить підтвердження у авторів [5, 7, 9, 11]. Генетичний апарат активно функціонуючої клітини знаходиться в стані еухроматину і, отже, є більш уразливим для ушкоджуючих дій, чим, такий у неактивної клітини, що знаходиться в стані гетерохроматину, тобто в стані з максимальною мірою компактизації ниток ДНК. Тому при дії на клітину ушкоджуючих чинників включаються захисні механізми, і на початковому етапі клітина прагне перейти в найбільш компактний і менш уразливий стан хроматину, тобто в стан гетерохроматину.

Можливо, один із механізмів такого переходу клітин у новий режим функціонування пов'язаний з індукцією змін у конформаційній структурі хроматину, що, у свою чергу, приводить до змін у експресії генів [67, 68]. Вважається також [68, 69], що зміна конформації певних ділянок ДНК, в значній мірі, залежить від зміни концентрації низькомолекулярних іонів.

Таким чином, при дії на клітину ушкоджуючими чинниками в малих дозах і в певному інтервалі часу, необхідному для максимально повної компактизації хроматину, клітина мало ушкоджується або не ушкоджується взагалі, але сигнал про наявність ушкоджуючої дії виробляється. Це і обумовлює максимально можливий перехід хроматину клітини в гетерохроматин в якості реакції у відповідь з метою мінімізації можливого подальшого ушкодження клітини при великих дозах. Іншими словами, коли клітина опиняється під впливом малих доз ушкоджуючих чинників, вона має можливість оперативно, без значних для себе витрат перейти в стан гетерохроматину і, тим самим, істотно ослабити міру ушкодження ДНК при подальших значних рівнях ушкоджуючих чинників. Таким механізмом адаптивної відповіді клітини можна, зокрема, пояснити і неспецифічність реакції клітин на ушкоджуючі дії. На користь цього трактування механізму формування адаптивної відповіді говорять також дані про активацію полімерази АДФ рибози, що необхідно для реалізації обговорюваного ефекту як "палива" цього процесу.

### Кількісна оцінка адаптивної відповіді

Застосування методу комп'ютерного мікроскопічного сканування для визначення клоногенної здатності клітин зробило можливим прецизійне визначення виживаності клітин ссавців при дозах, нижчих за 1 Гр. Ще одним, не менш важливим аспектом для розуміння поняття гормезису і адаптивної відповіді є моделювання та математичне описання вказаних процесів. Наразі актуальною проблемою є визначення параметрів, за допомогою яких можна було б кількісно описати і чисельно оцінити гормезисні та адаптивні ефекти в усіх діапазонах доз.

На сьогодні не існує загальноприйнятих кількісних характеристик, якими можна було б користуватися при визначенні наявності або ступеню вираженості проявів гормезису і адаптивної відповіді при розгляданні залежності «доза-ефект». Зазвичай в якості критерію для оцінки радіаційного ефекту при побудові і аналізі цієї залежності використовують генетичні пошкодження – хромосомні аберації, сестринські хроматидні обміни, мікроядерний тест, генні мутації, кількість ушкоджень або розривів ниток ДНК, виживаність клітин, тощо.

Нами пропонується нова розрахункова формула для оцінки адаптивного відгуку за допомогою індексу адаптивної відповіді ( $K$ ) як функції ймовірності утворення генетичних пошкоджень при опроміненні біологічних об'єктів низькими дозами низької потужності рідкоіонізуючого випромінювання:

$$K = \frac{(P_a - P_c) + (P_t - P_c)}{P_{at} - P_c},$$

де  $P_c$  - ймовірність генетичних пошкоджень в контрольній групі клітин – клітин, які не опромінювалися, (стохастичні аберації);  $P_a$  - ймовірність генетичних пошкоджень після опромінення адаптуючою дозою;  $P_t$  - ймовірність генетичних пошкоджень після опромінення дозою, що тестувалася;  $P_{at}$  - ймовірність генетичних пошкоджень після опромінення спочатку адаптуючою дозою, потім дозою, що тестувалася.

За відсутності будь-якої адаптуючої дози  $P_a - P_c = 0$ , а ймовірність утворення генетичних пошкоджень  $P_{at} = P_t$ , тобто коефіцієнт адаптивної відповіді  $K = 1$  (адаптивна відповідь відсутня); якщо значення коефіцієнта  $K > 1$ , це означає, що адаптивна відповідь має місце, і чим активніше працюють захисні механізми, тим більше значення  $K$  перевищує одиницю. Значення індексу адаптивної відповіді  $K < 1$  відповідатимуть стану підвищення радіочутливості клітин.

Для перевірки розрахунків за допомогою запропонованої формули були використані літературні експериментальні дані, в яких в якості генетичних пошкоджень застосовувався анафазний метод аберації хромосом. Дослідження [70] проводили на асинхронній популяції клітин китайського хом'ячка лінії V-79, які знаходились в логарифмічній фазі росту. Тривалість мітотичного циклу клітин китайського хом'ячка складала 12 годин. Для опромінення використовували гама-випромінювання  $^{60}\text{Co}$  з потужністю дози 18 сГр/хв. При вивченні адаптуючої відповіді інтервал між адаптуючою дозою і дозою, що тестувалася, складав 5 годин; фіксація проводилась через 5 годин.

При застосуванні вказаної формули припускалось, що ймовірність утворення хромосомних аберацій пропорційна відсотку клітин з хромосомними абераціями.

В таблиці 1 наведені результати експерименту на клітинах китайського хом'ячка по виявленню за допомогою цитогенетичного критерію залежності індукції адаптивної відповіді від дози попереднього опромінення при часі фіксації 5 годин. За наведеною вище формулою обчислено індекс ( $K$ ) адаптивної відповіді.

**Таблиця 1.** Цитогенетичні пошкодження та індекс адаптивної відповіді при опроміненні клітин китайського хом'ячка в адаптуючій дозі 1 сГр, 5 сГр або 20 сГр і в дозі, що тестувалася, 100 сГр (час фіксації 5 годин).

Адаптуюча доза $D_a$ , сГр	$P_c, \times 10^{-2}$	$P_a, \times 10^{-2}$	$P_t, \times 10^{-2}$	$P_{at}, \times 10^{-2}$	$K$
0	8,4± 0,7	-	21,0 ± 0,9	-	1
1	8,4± 0,7	9,3 ± 0,8	21,0 ± 0,9	21,3 ± 1,1	1,1
5	8,4± 0,7	10,3 ± 1,0	21,0 ± 0,9	21,0 ± 1,0	1,2
20	8,4± 0,7	14,4 ± 1,0	21,0 ± 0,9	17,0± 0,9	2,2

За результатами обчислення коефіцієнта адаптивної відповіді видно, що в інтервалі адаптуючих доз від 1 сГр до 20 сГр та при подальшому застосуванні дози, що тестувалася, 100 сГр найбільший індекс  $K$  для клітин китайського хом'ячка відповідав адаптуючій дозі 20 сГр. В експерименті було зазначено, що збільшення величини адаптуючої дози  $D_a$  не давало зменшення кількості хромосомних аберацій, а, навпаки, підвищувало радіочутливість клітин, тобто ймовірність утворення аберацій зростала, а, отже, і індекс адаптивної відповіді знижувався до 1. В разі, коли адаптуюча доза не застосовувалась ( $D_a = 0$ ), індекс також дорівнював одиниці.

### ПРО НЕПРАВОМІРНІСТЬ ЛІНІЙНОЇ ЕКСТРАПОЛЯЦІЇ ЕФЕКТІВ ВИСОКИХ ДОЗ НА НИЗЬКІ

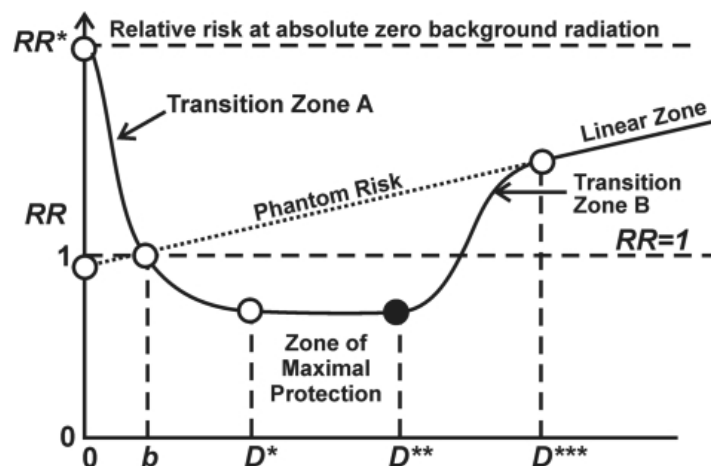
Питання біологічної дії низьких доз іонізуючих випромінювань має багато аспектів, серед яких одним з найважливіших є проблема, пов'язана з екстраполяцією ефектів, які викликають великі дози, на біологічні реакції після опромінення в області низьких доз. В теперішній час накопичується все більше експериментальних даних, які свідчать про неправомірність лінійної екстраполяції ефектів високих доз на низькі.

Вважається, що найбільш негативним наслідком опромінення біологічних об'єктів є розвиток неопластичних трансформацій. Ряд дослідників [71-73] на основі численних експериментальних даних показали, що завдяки гормезису низькі дози опромінення, навпаки, захищають від раку, що приводить до «негативного

нахилу» в області низьких доз для кривої «доза-реакція». Високі ж дози гальмують захист, викликаючи у подальшому збільшення ризику виникнення раку із збільшенням дози. Таку залежність часто називають U- або J-подібною кривою реакції на дозу.

Аналізуючи цю криву в області низьких доз, автор [74] пропонує математичну модель оцінки відносного ризику (англ., RR – relative risk) розвитку негативних наслідків (зокрема, розвитку радіаційної неотрансформації) в горметичній зоні опромінення - HRR модель (англ., HRR – hormesis relative risk). Горметична дозова зона знаходиться трохи вище природного фонового опромінювання. Для цієї зони відзначається нелінійна залежність відносного ризику виникнення раку від дози. Підвищення дози більше за фонову активує захисні горметичні процеси, що запобігає збільшенню відносного ризику виникнення раку із зростанням дози вище одиниці. Горметичні процеси регулюються захисною міжклітинною та внутрішньоклітинною сигналізацією.

Захисна сигналізація, як передбачається, активується низькими дозами випромінювання з низьким рівнем ЛПЕ і забезпечує видалення аберрантних клітин з організму за допомогою p53-залежних та p53-незалежних сигнальних шляхів апоптозу та стимульованого імунітету [75-77]. Захисна сигналізація може також включати систему репарації ДНК, якщо перевищено поріг пошкоджень [78]. Можливими винятками з повного горметичного захисту є дуже маленькі та діти, які можуть не мати значного навантаження генетично нестабільних клітин, які беруть участь у передачі сигналів, пов'язаних із захисним p53-незалежним апоптозом.



**Рисунок 2.** Схематичне зображення моделі HRR. По осі абсцис – загальна поглинута доза випромінювання ( $D$ ), по осі ординат – відносний ризик ( $RR$  – relative risk) опромінювання.  $RR^*$  – відносний ризик при абсолютному нулі випромінювання. Шкала доз коливається від гіпотетичної абсолютної нульової дози опромінювання ( $D=0$ ) до доз, що перевищують дозу  $b$  (англ., background) природного радіаційного фону. Дози  $D^*$ ,  $D^{**}$  – граничні дози зони максимального горметичного захисту (zone of maximal protection),  $D^{***}$  – права границя перехідної (транзитної) зони B – перехідної від зони максимального захисту до зони лінійної залежності відносного ризику від дози (linear zone).

Для активації захисної сигналізації в моделі HRR потрібні дози, вищі за природні фонові, причому вони варіюються у різних людей. Однак ще вищі дози (вищі за дозу  $D^{**}$ ) інгібують захист, спричиняючи збільшення відносного ризику, оскільки променеве навантаження зростає до значення, при якому горметичний захист пригнічується, причому у всіх людей. З цього моменту передбачається, що починає працювати лінійна залежність «доза-ефект», яка екстраполюється до  $RR=1$  при фоновому випромінюванні  $b$ . Саме так працює модель LNT для екстраполяції від високих доз до низьких.

Експоненціальне зростання  $RR$  до значення  $RR^*$  (перехідна зона A) із зменшенням дози нижче дози  $b$  підтверджується епідеміологічними даними про показники смертності від раку легень людини [79], що пов'язувалось зі зниженням здатності клітин до репарації ДНК [78], втратою захисного апоптозу [77], та втратою стимуляції імунних функцій [80] при опроміненні в дозах, нижчих за природні фонові.

Горметична функція  $RR(D)$  (середня для населення) може бути оцінена як результат ймовірного зважування між її двома компонентами: компонентом LNT ( $RR_{LNT}$ ), який застосовується до незахищених гормезисом осіб, та горметичним компонентом ( $RR_{HORM}$ ), який застосовується до захищених осіб.

$$RR(D) = PROTEC(D) \cdot RR_{HORM}(D) + (1 - PROTEC(D)) \cdot RR_{LNT}(D)$$

Вагова функція  $PROTEC(D)$  є функцією ймовірності активації захисту (радіаційного гормезису) як функція дози  $D$ , яка перевищує природний фон.  $PROTEC(D)$  представляє частку опроміненої популяції, яка захищена через p53-незалежний апоптоз та індукований імунітет і, як очікується, залежить від генетичних та інших характеристик популяції. У перехідній зоні A коефіцієнт захисту  $PROTEC(D)$  збільшується від нуля до 1 і залишається на рівні 1 над зоною максимального захисту. У зоні переходу B цей коефіцієнт зменшується з 1 до 0. Для лінійної зони  $PROTEC(D)=0$ , і отже  $RR(D)=RR_{LNT}(D)$ .

Наведене рівняння використовується для характеристики середнього показника  $RR$  для населення та застосовується до доз опромінення, що перевищують природний фон. У горметичній зоні функція  $RR_{HORM}(D)$  дорівнює

$$RR_{HORM}(D) = 1 - PROFAC,$$

в інших зонах вона дорівнює 1. Для природного фонового опромінення  $RR(D) = 1$ .

Коефіцієнт захисту ( $PROFAC$ ) - це очікувана частка випадків раку, яких можна уникнути завдяки радіаційному гормезису.  $PROFAC$  стосується як захисного р53-незалежного апоптозу, так і активації імунного функціонування, але не стосується репарації ДНК [75].

Функція  $RR_{LNT}(D)$  переважно залежить від здатності клітин до репарації ДНК [75]. При дозах, що перевищують порогову дозу  $D^{**}$ , всі захисні реакції (р53-незалежний апоптоз та стимуляція імунної системи) пригнічуються, крім р53-залежної ДНК-репарації, і тоді відбувається перехід у так звану «лінійну зону». Лінійна зона відповідає тій дозовій області, в якій в основному проводилась більшість епідеміологічних досліджень, коли дослідники заявляли про залежність «доза-реакція» як про лінійну безпорогову (LNT) залежність.

Наявність перехідної зони А, коли відносний ризик різко зростає до значення  $RR^*$  при дозі опромінення, нижчій за фонове значення ( $b$ ), свідчить про те, що пригнічення фонового випромінювання може згубно вплинути на життєздатність багатьох організмів.

Життя на нашій планеті еволюціонувало в умовах постійного впливу фонового іонізуючого випромінювання. Первинні радіонукліди, пов'язані з радіоактивним поділом, такі як  $^{238}\text{U}$ ,  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{235}\text{U}$  та  $^{40}\text{K}$ , існували з часу створення Землі, тобто ще  $4,6 \cdot 10^9$  років тому. За період еволюції Землі вплив фонового випромінювання знизився приблизно з 7,0 мГр/рік до 1,35 мГр/рік [81]. Живі організми еволюціонували протягом 3,8 мільярда років (одноклітинні) і 600 мільйонів років (багатоклітинні) під впливом постійної і доволі жорсткої радіації. Логічно припустити, що ті види, що вижили і продовжують своє існування сьогодні, за час еволюції набули оптимальних механізмів захисту від іонізуючого випромінювання і виробили ефективні системи протистояння в межах діапазонів доз, які впливали протягом еволюції (2-20 мЗв/рік [82]).

Основною складовою нашого організму є вода. Основним ефектом дії енергії рідкоіонізуючого випромінювання є іонізація води з утворенням вільних радикалів - активних форм кисню (АФК), активних форм азоту (АФА), які є основними джерелами пошкодження ДНК. З іншого боку, саме вільні радикали, є важливими «другими месенджерами» в різних шляхах трансдукції сигналів, важливих для стимуляції імунітету, ініціації росту та проліферації клітин; тому вони відіграють важливу роль у багатьох життєво важливих процесах. Вільні радикали, що утворюються після впливу фонового випромінювання, можуть діяти як праймери для певних захисних метаболічних процесів, впливаючи тим самим на життєздатність усіх живих організмів. Таким чином, іонізуюче випромінювання в дозах, близьких до фонових, відіграє дуже важливу роль у визначенні адаптаційного потенціалу організму.

Цікавим і новим є той факт, що сучасна світова наукова спільнота виокремлює три види радіаційного гормезису [75] і на сьогодні класифікує їх таким чином.

1. Радіаційний гормезис (англ., Radiation hormesis): мала доза опромінення (легкий стрес) або помірна доза, що дається періодично з низькою швидкістю (періодичні легкі стреси), активізує захисні процеси та знижує рівень біологічної шкоди до спонтанного рівня і нижче.

2. Радіаційно обумовлений гормезис (англ., Radiation conditioning hormesis): ця форма гормезису стосується ситуації, коли мала доза опромінення (легкий стрес) або помірна доза, що вводиться з низькою швидкістю (тривалий легкий стрес), активує захисні процеси, які, в свою чергу, пригнічують шкоду від подальшої великої пошкоджуючої дози опромінення.

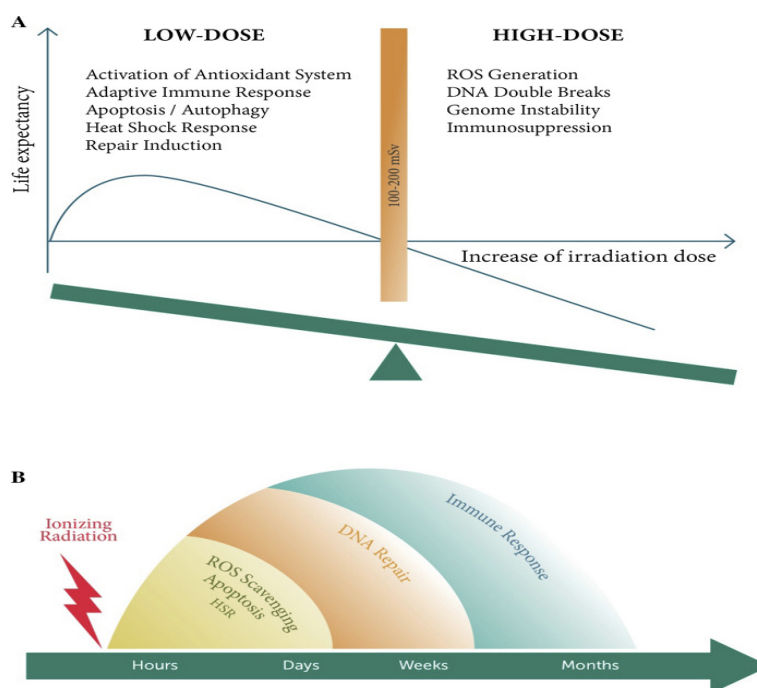
3. Пост-радіаційно обумовлений гормезис (англ., Radiation post-exposure conditioning hormesis): пошкодження, які зазвичай спричинені великою дозою опромінення або великою дозою якогось іншого стресора, зменшуються в результаті подальшого впливу невеликої дози опромінення (легкий стрес) або помірної дози, наданої з низькою швидкістю (неодноразові м'які стреси).

Вітчизняна література називає перший вид гормезису «радіаційним гормезисом», другий - «адаптивною відповіддю», обговорення третього виду нам не відомо, хоча, на наш погляд, запропонована класифікація має сенс і відповідає існуючим наразі експериментальним даним.

Сучасні дослідження [83-91] доводять, що модель радіаційного гормезису, на відміну від моделі LNT, передбачає, що низькі дози радіації спричиняють множинні адаптивні реакції, і такі реакції можуть запобігти певним негативним наслідкам для здоров'я. Що стосується здатності до репарації ДНК, результуючий ефект може залежати від балансу між швидкістю пошкодження ДНК (лінійної дози) та конкретними механізмами, що відповідають за клітинний захист. Отже, реакція на вплив низьких доз радіації може змінюватись - від пошкодження на молекулярному рівні до корисної адаптаційної реакції на рівні всього організму. Коли доза не перевищує 0,1 Гр, корисні результати, як правило, переважають шкідливі.

Горметичні ефекти низьких доз радіації, а також згубні ефекти великих доз та їх вплив на тривалість життя схематично продемонстровані автором [84] на рисунку 3.





**Рисунок 3.** А – Залежність тривалості життя (life expectancy) від дози іонізуючого випромінювання (irradiation dose). В - Молекулярні механізми горметичної реакції організму на вплив низьких доз іонізуючого випромінювання (ionizing radiation).

Низькі дози, швидше за все, можуть стимулювати механізми відновлення, здатні нейтралізувати первинну шкоду (на клітинному рівні) та захистити весь організм від подальшого стресового впливу – радіаційного або іншого. Крім того, завдяки цим процесам, переднеопластичні та інші пошкоджені клітини можуть бути еліміновані за допомогою апоптозу, імунного нагляду та клітинної конкуренції. Ключові механізми цієї радіаційно-індукованої горметичної реакції включають: викид активних форм кисню (АФК), синтез білків теплового шоку, секрецію специфічних факторів росту та цитокінів, активацію рецепторів клітинної мембрани, а також компенсаторну проліферацію клітин. Ці процеси, ймовірно, опосередковані скоординованими адаптивними змінами в специфічних епігенетичних шляхах.

Таким чином, можна відзначити, що в протилежність теорії про те, що навіть низькі дози радіації є канцерогенними, широко опубліковані горметичні ефекти та дослідження молекулярних механізмів формування цих ефектів у сукупності демонструють, що низькі дози/потужності доз випромінювання з низьким рівнем ЛПЕ 1) активують захисні сигнальні шляхи апоптозу та стимулюють імунітет; 2) захищають від спонтанних хромосомних пошкоджень, мутацій, новоутворень та раку; 3) захищають від раку, спричиненого хімічним або радіаційним впливом у великих дозах.

Інтерес до горметичних ефектів низькодозової радіації не є лише теоретичним, він має також хорошу перспективу клінічного застосування. Одним із напрямків потенційного використання горметичних реакцій і адаптивної відповіді в терапії онкохворих є запобігання росту пухлини, інвазії та метастазування за допомогою загального опромінення тіла в низьких дозах за певний до застосування хіміо- або радіотерапії. Так, дослідники [92] продемонстрували, що якщо загальне опромінення тіла мишей дозою 75 мГр відбувалося перед щепленням клітин раку легенів Льюїса, обсяг трансплантованих пухлин був значно меншим, ніж у мишей, що одержали пухлину без попереднього впливу дозою 75 мГр. Крім того, 40-денна смертність була значно знижена, середня тривалість життя значно збільшена, а метастази пухлинних клітин значно зменшені у мишей, які отримували адаптивну дозу радіації перед лікуванням.

Ці дослідження припускають, по-перше, що стимульована низькими дозами імунна функція здатна запобігати раку, спричиненому радіацією великих доз, а також інгібувати ріст та інвазію імплантованих пухлинних клітин. По-друге, низькі дози радіації також можуть підвищити ефективність радіо- або хіміотерапії онкохворого не тільки за рахунок стимуляції імунітету для інгібування та елімінації залишкових після радіо- чи хіміотерапії ракових клітин, а і завдяки адаптивній відповіді нормальних тканин на побічну токсичність, індуковану терапевтичною дозою. Отже, явище радіоадаптивної відповіді може бути ефективно використано при променевої терапії і хіміотерапії, а саме, для захисту нормальних тканин, що оточують пухлину, від дії високих доз радіації, оскільки веде до підвищення як радіо-, так і хіміорезистентності нормальних клітин до дії генотоксичних чинників. Резистентність більшості злоякісних клітин після впливу малих доз радіації не змінюється. Фракційний вплив малих доз радіації на пухлину може індукувати збільшення радіочутливості злоякісних клітин.

## ВИСНОВКИ

Радіаційний гормезис і адаптивну відповідь слід віднести до дуже важливих феноменів еволюційно сформованого біологічного захисту живих організмів від дії іонізуючого випромінювання.

В даний час гормезис і адаптивна відповідь загально визнані як реальні та відтворювані біологічні явища.

Особливістю феномену радіаційного гормезису є багаторівневість та ієрархічність біологічних реакцій - від молекулярного до рівня організму. Отже, слід враховувати співвідношення шкідливих і корисних ефектів на кожному конкретному рівні організації живого, а також те, що одна і та ж доза може бути шкідливою на низькому рівні, але позитивною на більш високому.




Для подальшого з'ясування суті поняття «гормезис» необхідне застосування всіх існуючих науково-природничих методів з різних областей знань. На даному етапі досліджень існують експериментальні дані, описані біологічні і біохімічні механізми феномену, але практично відсутнє кількісне описання характеристик горметичних реакцій, фізико-математичне моделювання та інтерпретування їх молекулярних механізмів, що є дуже важливою основою для підтвердження або відкидання теорії гормезису як явища.

За останні два десятиліття вивчення гормезису накопичена велика кількість доказів існування горметичних реакцій, узагальнено численні концептуальні та експериментальні досягнення, молекулярні механізми утворення, але питання про визначення співвідношення гормезисних і ушкоджуючих ефектів при опроміненні біологічних об'єктів в малих дозах все ще залишається відкритим.

Численними експериментами продемонстровано, що горметична модель залежності «доза-реакція» робить набагато точніші прогнози відповіді живого об'єкту на опромінення (або на інші стресори) у зоні низьких доз, ніж лінійна безпорогова модель. Лінійна модель може адекватно описувати реакції лише в області високих доз, а, отже, екстраполяційне моделювання біологічних реакцій із зони високих доз на низькі не є коректним. На сьогоднішній день, ймовірно всього, інтеграція лінійної моделі в зоні високих доз і гормезисної моделі в області низьких доз могла б найбільш вірно відтворити залежність «доза-ефект» для біологічних об'єктів різних рівнів організації.

Дослідження молекулярних механізмів гормезису та адаптивної відповіді може дати значний клінічний та соціальний ефекти. Один з напрямків потенційного використання цих феноменів є підвищення ефективності хіміо- та радіотерапії шляхом застосування низької адаптуючої дози за певний час до терапевтичної дози. При цьому завжди слід враховувати, що механізми радіаційно індукованої адаптивної відповіді відрізняються своєю складністю, множинністю і мінливістю: навіть для одного біологічного об'єкту існує багато шляхів розвитку горметичних реакцій та формування адаптивної відповіді, причому не завжди можливо передбачити, який з них буде реалізовано в умовах конкретного експерименту або клінічного випадку.

## ORCID IDs

 Maryna A. Bondarenko, <https://orcid.org/0000-0002-0203-0161>,  Olga V. Zaitseva, <https://orcid.org/0000-0002-0330-1568>  
 Valeriya M. Trusova, <https://orcid.org/0000-0002-7087-071X>

## REFERENCES

- [1] M. Doss, M.P. Little, and C.G. Orton, *Med. Phys.* **41**(7), 070601 (2014), <https://doi.org/10.1118/1.4881095>.
- [2] L.E. Feinendegen, M. Pollycove, and R.D. Neumann, *Dose-Response*, **8**, 227–252 (2010), <https://doi.org/10.2203/dose-response.09-035>.
- [3] J.A. Siegel, C.W. Pennington, and B. Sacks, *J. Nucl. Med.* **58**, 1–6 (2017), <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.180182>.
- [4] M. Pollycove, and L.E. Feinendegen, *Hum. Exp. Toxicol.* **22**, 290–306 (2003), <https://doi.org/10.1191/0960327103ht3650a>.
- [5] Q. Cheng, N. Barboule, P. Frit, D. Gomez, O. Bombarde, B. Couderc, Guo-Sheng Ren, B. Salles, and P. Calsou, *Nucl. Acids Res.* **39**(22), 9605–9619 (2011), <https://doi.org/10.1093/nar/gkr656>.
- [6] G.D. Zasukhina, *Радиационная биология. Радиоэкология [Radiation biology. Radioecology]*, **1**, 58–63 (1999). (in Russian)
- [7] С.У. Камински, М. Даттоли, J.M. Камински, *Dose Response* **18**(2), 1559325820913788 (2020). <https://doi.org/10.1177/1559325820913788>
- [8] I.A. Bodnarchuk, *Радиационная биология. Радиоэкология [Radiation biology. Radioecology]*, **42**(1), 36–42 (2002). (in Russian)
- [9] I.A. Bodnarchuk, *Радиационная биология. Радиоэкология [Radiation biology. Radioecology]*, **43**(1), 19–28 (2003). (in Russian)
- [10] M. Eidemuller, E. Holmberg, P. Jacob, M. Lundell, and P. Karlsson, *Mutat Res.* **775**, 1–9 (2015), <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2015.03.002>.
- [11] A.N. Osipov, G. Buleeva, E. Arkhangelskaya, and D. Klovov, *Mutat Res.* **756**, 141–145 (2013), <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.04.016>.
- [12] M.S. Pearce, J.A. Salotti, M.P. Little, K. McHugh, C. Lee, K.P. Kim, N.L. Howe, C.M. Ronckers, P. Rajaraman, A.W. Craft, L. Parker, A. Berrington de González, *Lancet*. **380**, 499–505 (2012), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60815-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60815-0).
- [13] W.H. Hsieh, I.F. Lin, J.C. Ho, and P.W. Chang, *Br. J. Cancer*, **117**, 1883–1887 (2017), <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.350>.
- [14] V.R. Bruce, S.A. Belinsky, K. Gott, and Y. Liu, *Dose Response*, **10**, 516–526 (2012), [https://scholarworks.umass.edu/dose\\_response/vol10/iss4/9](https://scholarworks.umass.edu/dose_response/vol10/iss4/9).
- [15] D.M. Grodzinskiy, Yu.V. Shilina, O.M. Miheyev, and M.I. Gushcha, *Проблеми безпеки атомних електростанцій і Чорнобиля [Problems of safety of nuclear power stations and Chornobyl]*, **3**(2), 17–28 (2005). (in Ukrainian)
- [16] T. Ikushima, H. Aritomi H., and J. Morista, *Mut. Res.*, **358**(2), 193–198 (1996), [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(96\)00120-0](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(96)00120-0).
- [17] D.M. Grodzinskiy, *Радіобіологія [Radiobiology]*, (Lybid, Kyiv, 2000), pp. 448. (in Ukrainian)

- [18] L.H. Eydus, *Биофизика* [Biophysics], **50**(4), 693-703 (2005). (in Russian)
- [19] M.A. Kadhim, S.R. Moore, and E.H. Goodwin, *Mutation Research*, **568**(1), 21-32 (2004), <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.06.043>.
- [20] D.M. Spitkovskiy, *Радиобиология* [Radiobiology], **32**(3), 382-400 (1992). (in Russian)
- [21] V.F. Mikhaylov, and G.D. Zasukhina, *Успехи современной биологии* [Advances in modern biology], **3**, 244-252 (2002). (in Russian)
- [22] S.B. Chernikov, V.Ya. Gotlib, and I.I. Pelevina, *Радиационная биология. Радиоэкология* [Radiation biology. Radioecology], **33**(1(4)), 537-541 (1993). (in Russian)
- [23] I.I. Pelevina, A.V. Aleshchenko, M.M. Antoshchina, V.A. Biryukov, O.B. Karyakin, O.V. Ktitorova, N.G. Minayev, A.M. Serebryanyi, *Радиационная биология. Радиоэкология* [Radiation biology. Radioecology], **57**(6), 565-572 (2017). (in Russian)
- [24] C. Tomasetti, L. Li, and B. Vogelstein, *Science*, **355**, 1330-1334 (2017), <https://doi.org/10.1126/science.aaf9011>.
- [25] J.R. Moffett, *Hum. Exp. Toxicol.*, **29**(7), 539-43 (2010), <https://doi.org/10.1177/0960327110369855>.
- [26] L. Prumboom, and F.A.J. Muskiet, *Medical Hypotheses*, **120**: 28-42 (2018), <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.08.002>.
- [27] E.J. Calabrese, D.G. Gaurav, and K. Rachna, *Dose-Response*, **15**(2) (2017), <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1559325817704760>.
- [28] I.I. Pelevina, V.V. Petushkova, V.A. Biryukov, A.V. Akleyev, Ye.A. Neyfah, N.G. Minayeva, O.V. Ktitorov, A.V. Aleshchenko, and R.I. Pleshakova, *Радиационная биология. Радиоэкология* [Radiation biology. Radioecology], **59**(3), 261-273 (2019).
- [29] J.A. Horas, O.R. Olguin, and M.G. Rizzotto, *Phys. Med. Biol.* **50**, 1689-1701 (2005), <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/8/005>.
- [30] A. Joubert, K. Gamou, Z. Bencokova, J. Gastaldo, W. Rénier, N. Chavaudra, V. Favaudon, C. Arlett, and N. Foray, *Int. J. Radiat. Biol.*, **84**, 1-19 (2008), <https://doi.org/10.1080/09553000701797039>.
- [31] O. Garzón, M.C. Plazas, and E.J. Salazar, *Tecciencia*, **9**(17), 15-22 (2014), <http://www.scielo.org.co/pdf/tecci/v9n17/v9n17a03.pdf>.
- [32] V.G. Knigavko, M.A. Bondarenko, and O.V. Zaytseva, *J. of Clinical and Diagnostic Research*, **12**(11), XE01-XE04 (2018), <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/36371.12236>.
- [33] L.E. Feinendegen, and R.D. Neumann, *Hum Exp Toxicol.*, **25**(1), 11-7 (2006), <https://doi.org/10.1191/0960327106ht579oa>.
- [34] V.F. Mikhailov, and G.D. Zasukhina, *Успехи современной биологии* [Advances in modern biology], **3**, 244-252 (2020), <https://doi.org/10.31857/S0042132420030060>. (in Russian)
- [35] A.V. Brenner, M.D. Tronko, M. Hatch, et al., *Environ. Health Perspect.*, **119**, 933-939 (2011), <https://doi.org/10.1289/ehp.1002674>.
- [36] A. Farooque, R. Mathur, A. Verma, et al. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **11**, 791-802 (2011), <https://doi.org/10.1586/era.10.217>.
- [37] R.E.J. Mitchel, *Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine*, **2**(3), 173-183 (2004), <https://doi.org/10.1080/15401420490507512>.
- [38] E.J. Broome, D.L. Brown, and R.E.J. Mitchel, *Radiat. Res.* **158**(2), 181-186 (2002), [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2002\)158\[0181:drfat\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2002)158[0181:drfat]2.0.co;2).
- [39] E.J. Broome, D.L. Brown, and R.E.J. Mitchel, *Int. J. Radiat. Biol.* **75**, 681-690 (1999), <https://doi.org/10.1080/095530099140014>.
- [40] V.P. Bond, L.E. Feinendegen, and J. Booz, *Int. J. Radiat. Biol.* **53**(1), 1-12 (1988), <https://doi.org/10.1080/09553008814550361>.
- [41] D. Bhattacharjee, *Mut. Res.* **358**, 231-235 (1996), [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(96\)00125-x](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(96)00125-x).
- [42] A.N. Mikheyev, N.I. Gushcha, Yu.Yu. Malinovskiy, and D.M. Grodzinskiy, *Докл. НАН України* [Reports of the NAS of Ukraine], **10**, 177 - 174 (1998). (in Russian)
- [43] O.M. Mikheyev, M.I. Gushcha, and Yu.V. Shilina, *Фізіологія рослин в Україні на межі тисячоліть* [Plant physiology in Ukraine at the boundary of the millenniums], **2**, 82-88 (2001). (in Ukrainian)
- [44] A.N. Mikheyev, N.I. Gushcha, and Yu.V. Shilina, *Радиационная биология. Радиоэкология* [Radiation biology. Radioecology], **44**(3), 324-327 (2004). (in Russian)
- [45] S. Tang, J. Liang, C. Xiang, Y. Xiao, X. Wang, J. Wu, G. Li, and R.A. Cheke., *J. R. Soc. Interface.* **16**(157) (2019), <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0468>.
- [46] E.J. Calabrese, and L.A. Baldwin, *Human Experiment. Toxicol.*, **19**, 2-31 (2000), <https://doi.org/10.1191/096032700678815585>.
- [47] E.J. Calabrese, and L.A. Baldwin, *Hum. Exp. Toxicol.*, **19**(1), 41-75 (2000), <https://doi.org/10.1191/096032700678815602>.
- [48] V.G. Petin, I.I. Morozov, N.M. Kabakova, and T.A. Gorshkova, *Радиационная биология. Радиоэкология* [Radiation biology. Radioecology], **43**(2), 176-178 (2003). (in Russian)
- [49] A. M. Kuzin, *Идеи радиационного гормезиса в атомном веке* [Radiation hormesis ideas in the atomic age], (Nauka, Moscow, 1995), pp. 158. (in Russian)
- [50] R.M. Macklis, and B. Bresford, *J. Nucl. Med.* **32**, 350-359 (1991).
- [51] C. Mothersill, and C. Seymour, *Int J Radiat Biol.* **95**(7), 851-860 (2019), <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589016>.
- [52] L.H. Eydus, and V.L. Eydus, *Радиационная биология. Радиоэкология* [Radiation biology. Radioecology], **41**(5), 627-630 (2001). (in Russian)
- [53] E.L. Kendig, H.H. Le, and M.B. Scott., *Int. J. Toxicol.* **29**(3), 235-246 (2010), <https://doi.org/10.1177/1091581810363012>.
- [54] C.Y. Kaminski, M. Dattoli, and J.M. Kaminski, *Dose Response*, **18**(2), 1559325820913788 (2020), [10.1177/1559325820913788](https://doi.org/10.1177/1559325820913788).
- [55] A.M. Vayserman, L.V. Mekhova, N.M. Koshel, and V.P. Voytenko, *Радиационная биология. Радиоэкология* [Radiation biology. Radioecology], **50**(6), 691-702 (2010). (in Russian)
- [56] B. Sacks, and G. Meyerson, *Health Phys.* **116**(6), 807-816 (2019), <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001033>.
- [57] E.J. Calabrese., and L.A. Baldwin, *Hum. Exp. Toxicol.* **19**(1), 76-84 (2000), <https://doi.org/10.1191/096032700678815611>.
- [58] J.A. Siegel, C.W. Pennington, and B. Sacks, *J. Nucl. Med.* **58**(1), 1-6 (2017), <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.180182>.
- [59] A.M. Kellerer, *Radiat Environ Biophys.* **39**(1), 17-24 (2000), <https://doi.org/10.1007/pl00007679>.
- [60] E.J. Calabrese, *Mutat. Res.* **511**(3), 181-9 (2002), [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(02\)00013-3](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(02)00013-3).
- [61] E.J. Calabrese, *Arch. Toxicol.* **83**(3), 227-47 (2009), <https://doi.org/10.1007/s00204-009-0411-5>.
- [62] M. Doss, *Journal of Nuclear Medicine*, **59**(12), 1786-1793 (2018), <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.217182>.

- [63] K. Rothkamm, and M. Lubrich, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **100**(9), 5057-5062 (2003), <https://doi.org/10.1073/pnas.0830918100>.
- [64] T.P. Golivets, B.S. Kovalenko, and D.V. Volkov, Научные ведомости, Серия: Медицина. Фармация [Scientific statements, Series: Medicine. Pharmacy], **16**(135(19)), 5-13 (2012). (in Russian)
- [65] L.A. Buldakova, and V.S. Kalistratova, Радиационное воздействие на организм – положительные эффекты [Radiation effects on the body - positive effects], (Inform-Atom, Moscow, 2005), pp. 246. (in Russian)
- [66] P. Maguire, C. Mothersill, B. McClean, et al., Radiat. Res. **167**(4), 485-492 (2007), <https://doi.org/10.1667/RR0159.1>.
- [67] S.A. Geraskin, Радиационная биология. Радиоэкология [Radiation biology. Radioecology], **35**(5), 563-571 (1995). (in Russian)
- [68] D.M. Spitkovskiy, Радиационная биология. Радиоэкология [Radiation biology. Radioecology], **32**(3), 382-400 (1992). (in Russian)
- [69] V.K. Mazurik, and V.F. Mikhaylov, Радиационная биология. Радиоэкология [Radiation biology. Radioecology], **41**(3), 272-289 (2001). (in Russian)
- [70] L.N. Shmakova, O.A. Zeid, T.A. Fadeyeva, Ye.A. Krasavin, and P.V. Kutsalo, Радиационная биология. Радиоэкология [Radiation biology. Radioecology], **40**(4), 405-409 (2000). (in Russian)
- [71] E.J. Calabrese, and L.A. Baldwin, Trends. Pharmacol. Sci. **22**(6), 285-291 (2001), [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(00\)01719-3](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(00)01719-3).
- [72] E.J. Calabrese, Toxicol Appl. Pharmacol. **197**(2), 125-136 (2004), <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.02.007>.
- [73] E.J. Calabrese, Environ. Pollut. **138**(3), 379-412 (2005), <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2004.10.001>.
- [74] B.R. Scott, Dose-Response **6**(4), 333-351 (2007), <https://doi.org/10.2203/dose-response.07-005.Scott>.
- [75] B.R. Scott, Dose-Response **5**(2), 131-141 (2007), <https://doi.org/10.2203/dose-response.05-037.Scott>.
- [76] Y. Yao, and W. Dai, J. Carcinog. Mutagen. **5**, 1000165 (2014), <https://doi.org/10.4172/2157-2518.1000165>.
- [77] B.R. Scott BR, and J. Di Palma, Dose-Response **5**(3), 230-255 (2007), <https://doi.org/10.2203/dose-response.06-002.Scott>.
- [78] K. Rothkamm, and M. Löbrich, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **100**(9), 5057-5062 (2003), <https://doi.org/10.1073/pnas.0830918100>.
- [79] B.L. Cohen, Health Phys. **68**(2), 157-174 (1995), <https://doi.org/10.1097/00004032-199502000-00002>.
- [80] L. Shu-Zheng, Dose Response **5**(1), 39-47 (2007), <https://doi.org/10.2203/dose-response.06-108.Liu>.
- [81] A.M. Vaiserman, Dose Response **8**(2), 172-191 (2010), <https://doi.org/10.2203/dose-response.09-037.Vaiserman>.
- [82] M. Tubiana, A. Aurengo, D. Averbeck, and R. Masse, Radiat. Environ. Biophys. **44**(4), 245-251 (2006). [http://refhub.elsevier.com/S0009-2797\(18\)31101-3/sref2](http://refhub.elsevier.com/S0009-2797(18)31101-3/sref2)
- [83] A. Vaiserman, A. Koliada, O. Zabuga, and Y. Socol, Dose Response **16**(3), 1559325818796331 (2018), <https://doi.org/10.1177/1559325818796331>.
- [84] A. Vaiserman, J.M. Cuttler, and Y. Socol, Biogerontology, **22**, 145-164 (2021), <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09908-5>.
- [85] V. Calabrese, C. Cornelius, A.T. Dinkova-Kostova, E.J. Calabrese, and M.P. Mattson, Antioxid Redox Signal. **13**(11), 1763-1811 (2010), <https://doi.org/10.1089/ars.2009.3074>.
- [86] Y. Shibamoto, and H. Nakamura, Int. J. Mol. Sci. **19**(8), 2387 (2018), <https://doi.org/10.3390/ijms19082387>.
- [87] L.E. Feinendegen, Br. J. Radiol. **78**(925), 3-7 (2005), <https://doi.org/10.1259/bjr/63353075>.
- [88] L.E. Feinendegen, M. Pollycove, and R.D. Neumann, Exp. Hematol. **35**(4S1), 37-46 (2007), <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2007.01.011>.
- [89] B.R. Scott BR, and S. Tharmalingam, Chem. Biol. Interact. **301**, 34-53 (2019), <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.01.013>.
- [90] B.M. Kim, Y. Hong, and S. Lee, Int. J. Mol. Sci. **16**(11), 6880-26913 (2015), <https://doi.org/10.3390/ijms161125991>.
- [91] A.M. Vaiserman, Rejuvenation Res. **11**(1), 9-42 (2008), <https://doi.org/10.1089/rej.2007.0579>.
- [92] S. Jin, H. Jiang, and L. Cai, Radiation Medicine and Protection **1**(1), 2-6 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.radmp.2020.01.004>.

## МОДЕЛЮВАННЯ МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ РАДІАЦІЙНОЇ АДАПТИВНОЇ ВІДПОВІДІ

Марина А. Бондаренко<sup>а</sup>, Ольга В. Зайцева<sup>а</sup>, Валерія М. Трусова<sup>б</sup>

<sup>а</sup>Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, 61022, Україна

<sup>б</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, Харків, 61022, Україна

Явище адаптивної відповіді виражається у підвищенні стійкості біологічного об'єкта до високих доз мутагенів за умов попереднього впливу на нього цими (або іншими) мутагенами в малих дозах. Малі дози мутагена вмикають у живому об'єкті низку захисних механізмів, які одержали назву горметичних. Отже адаптивна відповідь і гормезис – це ланки одного ланцюга. Під радіаційним гормезисом розуміють загально позитивну дію рідкоіонізуючого випромінювання у діапазонах низьких доз та низьких потужностей доз на біологічні об'єкти. В роботі розглянуто феноменологію радіаційно індукованої адаптивної відповіді та радіаційного гормезису для біологічних об'єктів різних рівнів організації, здійснено огляд існуючих теорій, які описують залежність «доза-ефект». Представлено гіпотезу, що пропонує один з механізмів формування радіаційної адаптивної відповіді клітин з урахуванням конформаційної структури хроматину. Проведено аналіз існуючих концепцій явища гормезису на основі моделювання молекулярних механізмів формування горметичних реакцій на низькодозові рідкоіонізуючі випромінювання. Розглянуто параметри, які можливо застосовувати для кількісного та графічного оцінювання феномену гормезису, а також запропоновано формулу для розрахунку коефіцієнту радіаційно індукованої адаптивної відповіді. Здійснено огляд математичних моделей, що описують радіаційний ризик виникнення генних мутацій та неопластичних трансформацій при низькодозовому опромінюванні когорт. Зроблено такі висновки: радіаційний гормезис і адаптивна відповідь загально визнані як реальні та відтворювані біологічні явища, які слід віднести до дуже важливих феноменів еволюційно сформованого біологічного захисту живих організмів від дії іонізуючого випромінювання. «Горметична модель» залежності «доза-реакція» робить набагато точніші прогнози відповіді живого об'єкта на опромінення (або на інші стресори) у зоні низьких доз, ніж «лінійна безпорогова модель». Остання може адекватно описувати реакції лише в області високих доз, а, отже, екстраполяційне моделювання біологічних реакцій із зони високих доз на низькі не є коректним.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** адаптивна відповідь, радіаційний гормезис, залежність доза-ефект, низькі дози радіації, ризик розвитку раку.