

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

А.В. Кубашко

*ДУ «Науковий центр
радіаційної медицини
АМН України», Київ***Особливості пошкодження
ліпідів і білків унаслідок
радіоіндукованого окисного
стресу та постпроменевої
каскадні перетворення
в клітині****The peculiarities of lipid and protein damage
due to radioinduced oxide stress
and post-radiation cascade transformations
in the cell**

Згідно із сучасними уявленнями, забезпечення підтримки динамічної рівноваги *redox*-чутливих систем окисного гомеостазу (ОГ) є одним з найважливіших факторів у життєдіяльності здорової клітини. Їх дисбаланс може бути викликаний багатьма екзо- та ендогенними стресовими факторами (хімічне забруднення, іонізуюче випромінювання, гіпер- і гіпоксія, токсичні речовини, запальні процеси), що призводить до неконтрольованої й тривалої активації процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) на всіх рівнях клітинної організації та накопичення стійких цитотоксичних продуктів [1, 2]. Енергія іонізуючого випромінювання (ІВ) є одним з потужних активаторів процесів ВРО внаслідок надзвичайно швидкої реалізації первинних фізико-хімічних реакцій в усіх класах та комплексах біомолекул, викликаних енергією іонізації (10^{-9} – 10^{-15} с), що зумовлює тим самим процеси радіолізу. В результаті зазнають ушкоджень їх нативні хімічні зв'язки, утворюються іони молекул (M^+), збуджені іони (M^*), гідратовані ($e^-_{зидр.}$) електрони у водних фазах та сольватовані (e^-_s) — у твердих, молекули у збудженому та надзбудженому станах (M^*) та (M^{**}) з енергією, яка перевищує первинний молекулярний потенціал іонізації, а також плазмони, що являють собою колективний надзбуджений стан цілих груп молекул [3, 4]. Водна фаза клітин є середовищем первинного радіаційного пошкодження, в якому вивільняється надмірна кількість високотоксичних сполук радикальної природи (ВР) — кисеньвмісних хімічно активних мо-

лекул — реактивних форм кисню (РФК) та окиснювачів, що зумовлює тим самим розвиток окисного стресу (ОС) [5].

Мішенями радіоіндукованого ОС можуть бути без винятку всі типи біомолекул як низькомолекулярні, так і з більшою масою, зокрема ДНК, ліпіди, білки, вуглеводи, ферменти. Модифікація біомолекул може відбуватися безпосередньо внаслідок переносу надлишкової енергії іонізуючого випромінювання (молекулярний радіоліз), та реакцій з продуктами радіолізу води і утвореними високомолекулярними радикалами, а також у результаті реакцій трансдукції, викликаних насамперед короткоживучими РФК радикальної та нерадикальної структури з невеликим треком дифузії [6, 7].

Фосфоліпіди клітинних та внутріклітинних мембран є одними з основних і першочергових мішеней радіаційного впливу. Це оптимальний субстрат щодо розгалужених ланцюгових реакцій перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), спричинених безпосередньо дією ІВ. Посилення та порушення процесів ПОЛ — один з первинних радіотоксичних ефектів завдяки наявності у складі фосфоліпідів поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), окиснення яких має дозозалежний та киснезалежний характер [8].

У модельних дослідженнях показано, що при дії однакових доз опромінення вихід радикалів з фосфоліпідів на 3-4 порядки вищий, ніж з біомолекул інших класів [9]. Але ПНЖК відрізняються вибірковою чутливістю до дії ІВ. Виявлено, що

найбільш вразливі до γ -опромінення фосфатидилсерин та кардіоліпін (основний компонент мітохондріальних мембран), до їх складу входить декозагексанова кислота ($C_{22:6}$), переважна частина якої міститься у нервовій тканині, тоді як розповсюджений у більшості видів тканин фосфатидилхолін стійкіший до опромінення [10].

При впливі ІВ, як показано О.Б. Бурлаковою та ін., мембрани збагачуються більш стійкими фракціями: сфінгомієліном і фосфатидилхоліном, а при гальмуванні окиснювальних реакцій — лабільнішими: фосфатидилсерином, фосфатидилінозитом і фосфатидилетаноламіном, що істотно впливає на їх швидкість та функціональну активність. Так, при опроміненні у дозі 5-6 Гр на добу залежно від структури та складу мембранних фосфоліпідів змінюється ригідність культури тканин і швидкість внутріклітинних ферментативних реакцій. У крові зменшується вміст фракцій основних поліамінів і фосфоліпідів — сфінгомієліну, фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, що призводить до зміни їх співвідношення. А постпроменеві порушення характеризуються змінами у холінвмісних фосфоліпідах та зниженням включення їх фракцій у фосфатидилхоліни [11, 12].

При гострому променевому ураженні (до 7 Гр) та у перші години і доби підгострого й хронічного опромінення у сироватці крові піддослідних тварин збільшувалася інтенсивність спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) сироватки крові, а у суспензіях клітин радіочутливих органів (печінки, кишечника, крові) зростає вміст первинних продуктів ПОЛ (*ЛООН* дієнових та трієнових кон'югатів). Показано, що за рівнями спалахів реакцій ПОЛ та накопиченням продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) у крові опромінених тварин, можна судити про стадії радіаційного ураження. Так, у період 1-3-ї години після опромінення фіксується зниження СХЛ крові та радіочутливих органів, що свідчить про «аварійний» характер активації систем антиоксидантного (АО) захисту. Згодом відбувається друга хвиля підйому та спаду рівня показників ПОЛ, що є наслідком виснаження компенсаторних механізмів, яке визначає тяжкість променевого ураження [13, 14].

Спеціальні дослідження в умовах тотального зовнішнього фракціонованого опромінення

щурів показали, що активація ПОЛ (на 17-25 %), яка визначається за збільшеним рівнем проміжних продуктів ПОЛ і ТБК-АП у крові, спостерігається після сумарної дози 1 Гр. Менші сумарні дози також викликають зміни показників ПОЛ, але їх амплітуда наближається до фізіологічної. Це супроводжується збільшенням активності печінкових трансфераз, вмісту метгемоглобіну (МГБ) крові при зниженні рівня трансферину (ТФ) та його насиченості залізом [15].

В експериментальних дослідженнях також показано, що активація процесів ПОЛ може підтримуватися протягом тривалого часу — підвищений вміст вторинних і кінцевих продуктів ПОЛ — ТБК-АП та шиффових основ у піддослідних тварин фіксувався впродовж шестимісячного періоду спостереження після опромінення [16].

У піддослідних тварин, які перебували в зоні аварії на ЧАЕС протягом 6 місяців, інкорпорований ^{137}Cs призводив до стійких змін фізико-хімічних властивостей мембран еритроцитів крові, зменшення їх резистентності до гемолізу [17]. Радіогенна Fe^{2+} каталізована активація ПОЛ спричиняє порушення мембран клітинних органел. Так, при хронічному тотальному опроміненні експериментальних тварин у діапазоні низьких доз спостерігалось вивільнення лізосомальних катепсинів у міжклітинний простір, а у тканинах мозку, серця та кишечника накопичувався ліпофусцин, що свідчить про передчасні вікові перетворення в клітині [18].

Більш стійкою ознакою радіоіндукованого ОС є накопичення ліпідних карбонільних структур, до яких належать альдегіди ($\text{RH}-\text{C}=\text{O}$) та кетони ($\text{RR}'-\text{C}=\text{O}$), де R і R' — алкільні та арильні групи, з дуже полярною карбонільною групою $\text{C}=\text{O}$ (формальдегіди, малондіальдегіди, ацетальдегіди, акролеїни, гліоксали, α -, β -ненасичені гідроксіалкенилі (4-гідроксиноненалі та 4-гідроксигексеналі) та дикарбонілі [19]. Вони здатні викликати гальмування мітозів, модифікувати ліпопротеїни, утворювати аддукти з азотистими основами нуклеїнових кислот, NH_2 -групами білків, фосфоліпідами, брати участь у формуванні основ Шиффа, інгібувати мембранну Ca^{2+} та Mg^{2+} АТФази та виявляти надзвичайну генотоксичність і здатність до хемотаксису [20–22].

Ці похідні можуть безпосередньо ініціювати каскадні механізми сигнальної трансдукції, зумовлюючи стійкість клітинних радіаційних ефектів. Так, відмічено, що при γ -опроміненні гібридної культури клітин людини та хом'яка збільшувався вміст 4-гідроксіалкеналі, що сприяло гіперпродукції циклооксигенази-2 (COX-2) та активації зовнішньоклітинного кіназного шляху сигнальної трансдукції (ERK), призводячи до реалізації генотоксичних ефектів [23]. Ефекти 4-гідрокситранснореналей, утворених унаслідок дії ІВ, реалізуються також завдяки окисненню тіолових та аміногрупи білків за реакцією Міхаеля, а залежно від типу їх клітин відбувається пригнічення дії NF- κ B та активація експресії генів. Наприклад, у результаті стимуляції фіброгенного цитокінового трансформаційного фактора росту β 1 (TGF β 1) та проколагену типу 1 у клітині реалізується профіброгенетичний ефект [24]. Радіаційно індуковане збільшення вмісту карбонільних ліпідів призводить до активації протоонкогенної тирозинкінази (crs) та фосфорилування рецептора епідермального фактора росту, що експериментально доведено при використанні як моделі культури злоякісних бронхіальних клітин людини.

На фоні послаблення забезпечення АО-вітамінами (А, С, Е) важливим наслідком радіаційного ураження є комплексні порушення механізмів біосинтезу і катаболізму ліпопротеїнів, з якими тісно пов'язані реакції ПОЛ [25]. У експерименті показано, що в діапазоні доз 25–50 сГр зовнішнього фракціонованого та одноразового опромінення тварин істотно збільшується вміст загальних ліпідів, холестерину, тригліцеридів у плазмі крові з характерним підвищенням ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) та дуже низької густини (ЛПДНГ). Проте при експериментальному інкорпорованому опроміненні відмічається значуще збільшення ЛПНГ і ЛПДНГ та поява ліпопротеїнів проміжної густини з 3-го місяця досліджень, тоді як динаміка зниження ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) триває протягом усього терміну дослідження, що вказує на зміни процесів катаболізму внаслідок внутрішнього опромінення. Підґрунтям цього є значно нижчий від норми рівень ТБК-АП упродовж дослідного періоду, що, можливо, відображує зменшення резервів ПНЖК через постійне ініціювання радіонуклідами ПОЛ [26].

При одноразовому гострому опроміненні тварин у дозі 0,1–2,0 Гр показана послідовність радіогенних змін у ліпідному складі крові: загальний холестерин > тригліцериди > ліпідні кон'югати > ЛПНГ > ТБК-АП > ЛПНГ > ЛПВГ > фосфоліпіди. Причому ця залежність більш виражена при одноразовому гострому опроміненні з активнішою витратою антиоксидантів, ніж при внутрішньому тривалому [27].

Інтенсифікація процесів ПОЛ сприяє істотному збільшенню вмісту ліпідних простаноїдів у плазмі крові та складі ліпопротеїнів, особливо у ранні терміни після опромінення. Збільшується відношення тромбоксану до простагліцину, що може бути фактором розладу метаболізму у тканинах організму та порушень кровообігу [28].

Віддаленими наслідками опромінення є тривала пролонгація процесів ПОЛ. У цьому випадку продукти радіолізу, РФК та ВР вторинно продовжують модифікувати ліпідні комплекси з утворенням стабільніших цитотоксичних сполук, тим самим додатково посилюючи процеси ПОЛ [29, 30]. Різна чутливість та здатність до нормалізації параметрів систем регуляції ПОЛ (антиокиснювальна активність та склад ліпідів, вміст продуктів ПОЛ, співвідношення фракцій фосфоліпідів, ступінь окиснення ліпідів та їх здатність руйнувати пероксиди) викликають зміни різного масштабу й направленості, змінюють взаємовідносини між ними у пізні терміни після опромінення порівняно з результатами досліджень механізмів ПОЛ у тканинах контрольних тварин. Це створює можливість тестування вираженості змін у взаємозв'язках між скоординованими параметрами, що характеризують фізико-хімічні властивості системи ПОЛ для визначення біологічних віддалених наслідків впливу радіації [31].

Окисна модифікація білків (ОМБ) клітин і тканин унаслідок дії ІВ реалізується кількома шляхами: безпосереднім радіолізом білкової молекули, прямою або опосередкованою дією утворених РФК, активацією глікозилювання та фосфорилування білків, взаємодією з продуктами ліпопероксидації [32, 33].

Процеси ОМБ мають складний та вибірковий характер і залежать від їх просторової, кристалічної організації, агрегатного стану, молекулярного оточення та функціонального призначення [34].

Ступінь стійкості білків до цитопатогенного впливу ІВ та інтенсивність їх модифікації істотно залежать від наявності чутливої до окиснення амінокислотної групи. Так, акцепторними або електрофільними амінокислотними групами є дисульфідні – $S-S$, сульфгідрильні – SH карбонільні $>C=O$, карбоксильні $COOH$, NH_2 - та CH_3 - групи. Наявність тієї чи іншої групи зумовлює певну радіочутливість амінокислот та надає уявлення про чутливість макромолекули до дії ІВ в цілому: $Cys > Met > Trs > Tyr > Phe > cystine > His > Leu, Ile > Arg, Lys, Val > Ser, Thr, Pro > Gln, Glu > Asp, Asn > Ala > Gly$ [35]. Причому експериментально показано, що при гострому опроміненні у дозі до 10 Гр протягом кількох годин формуються найстабільніші білкові радикали, що містяться у своєму складі Arg, His та Lys [36].

Радіогенна ОМБ відбувається шляхом формування алкіл-, пероксид-, алкоксилрадикалів білків, які утворюють радикальні центри. Присутність в них O_2 пов'язується із фрагментацією поліпептидного ланцюга [37].

Завдяки активації процесів ОМБ структурних змін зазнають ферменти, мембранні білки, білки рецепторного апарату, а також сигнальні, що значною мірою впливає на подальшу загибель або виживання клітини [38, 39].

Тіолвмісні цистеїнові та метіонінові амінокислотні залишки білків є першочерговою мішенню променевого ураження, окиснення яких формують S-гомоцистеніловані, S-цистеїнглїциніловані, S-глутатиніловані та S-цистеїніловані протеїни. Це сприяє збільшенню чисельності $POOH$, оскільки SH -групи є головними прямими та непрямими відновлювачами білкових пероксидів, в разі коли кількість тіолової сполуки відповідає кількості самої молекули білка [40]. Радіозахисна дія тіолвмісних SH -груп, $Pr-SH, SH-Pr-SH$ та глутатіону відновленого (ГВ) полягає в утворенні ними змішаних дисульфідів, що зумовлює механізм захисту білків, насамперед ферментів. На культурі лімфоцитів крові, збагаченій тіолами поряд із фактором некрозу пухлин (TNF- α), було показано їх протекторний вплив на MnCO₂ упродовж 36 годин з максимальним ефектом при дозі опромінення 2 Гр [41]. Але знайдено, що при γ -радіолізі навіть повний тіоловий склад білків може втратити свою ефективність унаслідок їх пригнічення $HO\cdot$ -утворе-

ними білковими гідропероксидами. Лише завдяки додатковому нівелюванню $RO_2\cdot$ гальмується білкова пероксидація, що визначає високу чутливість тіолових груп до радіогенних РФК [42]. Окиснення тіолів призводить майже до 1000-разового підвищення радіочутливості клітин, зокрема тіоредоксину та глутаредоксину, при інкубації цих білків у розчині гідроксиетилдисульфїду [43]. Після опромінення *in vitro* еритроцитів зменшувалася кількість SH -груп сумарних мембранних білків, що призводило до збільшення рухомості цих макромолекул, зниження латеральної дифузії, зокрема глюкопротеїдів та врешті — до конфірмації та посилення їх доступу до протеолітичних ферментів, а також до змін оксидант/антиоксидантного дисбалансу в клітині на етапі раннього апоптозу [44, 45]. Окиснення тіолових груп ферментів призводить до часткового або повного гальмування ферментативної активності, втрати їх каталітичної функції через блокування перенесення електронів та протонів до акцепторів і здатності зв'язуватися зі субстратами та їх залишками. Їх пригнічення, зокрема тіоредоксидредуктази та глутаредоксину, сприяє порушенню синтезу ДНК та протеїнового гомеостазу в опроміненій клітині, що підтверджує критичну роль тіолів у механізмах — радіопротекторних і клітинного виживання [46].

Дія ІВ також порушує електронтранспортні механізми взаємодії між білками, які в клітині є фундаментальними. Їх ушкодження призводить до порушення нативної структури, модифікації та фрагментації макромолекул з вивільненням численної кількості радикалів, як і у разі з ПОЛ, за ланцюговим характером [47]. В результаті окиснюються не тільки бокові білкові ланцюги, але й їх остови. Це порушує клітинний катаболізм, унаслідок чого інактивуються білки, зокрема й ферментатичні [48].

Існує чимало типів модифікації білків — нітрозилування, глікозилування, фосфорилювання, утворення альдегід-білкових зшивок та аддуктів, карбоніляція білків, що є одним з основних механізмів їх пошкодження внаслідок впливу ІВ. Механізм цих реакцій полягає у β -розщепленні C-3-вуглеводних Ala, Val, Leu та Asp амінокислотних залишків, з утворенням білкових гідропероксидів α -карбонільних остовів та вивільненні як бічних ланцюгів, так і окремих кар-

бонільних продуктів ($PrC = O$) [49]. Причому в разі γ -опромінення ці процеси мають дозозалежний характер [50].

Показано, що на ранніх стадіях після опромінення у межах низьких доз < 1 Гр змінюється фракційний склад мітохондріальних білків на фоні збільшення карбонільних продуктів та зменшення рівня вільних SH -груп у клітині, що є істотним у пухлиноутворюючих процесах [51]. Стійкий високий рівень карбонільних сполук у сумарній фракції гістонів печінки щурів через добу після тотального опромінення у дозі 5 Гр сприяє пошкодженню ДНК [52]. А віддаленими наслідками тривалого збільшення рівня карбонільних білків у крові є розвиток канцерогенезу та хронічних запальних реакцій, а також активації процесів передчасного старіння [53, 54].

Морфологічні особливості будови клітини також визначають інтенсивність процесів ОМБ унаслідок дії ІВ. Так, у клітинах з високим вмістом білка процеси ОМБ переважають над процесами ПОЛ, тоді як у клітинах з більшим вмістом ліпідів — реакції ПОЛ інтенсивніші та швидші, ніж окиснення білків. Це доведено експериментально, коли за умов дії γ -опромінення у культурі мієломних мишачих клітин утворення $PrOOH$ було предомінантним, ніж утворення $LOOH$ та їх продуктів. Проте у ліпіднасичених макрофагах спостерігалася протилежна ситуація [55].

Внаслідок радіоіндукованого ОС у клітині мобілізуються транскрипційні фактори, які також сприяють процесам ОМБ, їх продукти зумовлюють стійкість віддалених ефектів через вплив радіаційного ушкодження [56]. Залучаючи рецептори мембранного оточення, вони активують численні цитозольні сигнальні шляхи безпосередньо після опромінювання, включаючи MAP^3 -кінази, тирозинкінази, Ca^{2+} -залежні цитоплазматичні механізми, протеїнкінази C , JUN та продукцію керамідів, порушуючи тим самим внутріклітинні метаболічні зв'язки [57, 58].

Принаймні існують дві версії, які розкривають, як радіаційне випромінення активує рецептори празматичних мембран та клітинні сигнальні шляхи. Згідно з першою — радіаційне ушкодження ДНК сприяє вивільненню надмірної кількості РФК з подальшою активацією білка $p53$, мутованої атаксія-телеангіектази (АТМ),

АТМ і Rad-3-залежних протеїнів, які, у свою чергу, стимулюють контрольні механізми клітинного поділу, активність $p53$, та функціонування ДНК-репараційних комплексів. Згідно з другою — радіаційно згенеровані події у воді та цитозолі при посередництві мітохондрій, які продукують численні РФК, пригнічують активність протеїн-тирозин-фосфатаз (ПТФаз). На цьому фоні відбувається активація кислої сфінгомелінази та пригнічення продукції керамідів — активаторів мембранозалежних рецепторів — шляхом сприяння групуванню рецепторів у осередках ліпідного скупчення [59]. В свою чергу, пригнічення активності ПТФаз призводить до загальної реактивації рецепторних та нерцепторних тирозинкіназ і розгортання шляхів сигнальної трансдукції. Так, показано, що мембранні рецептори у перші постпроменеві хвилини активують сімейство Ras-молекул трансдукторів, які модулюють міжклітинні сигнальні механізми, активуючи численні цитозольні шляхи, такі як RAF -мітоген-активована протеїнкіназа ($MAPK$) /зовнішньоклітинна сигнал-регульована кіназа (ERK) (MEK) $^{1/2}$ -ERK $^{1/2}$ - $p90^{rsk}$ та фосфатидилнозитол — 3-кіназа (PI3K)-фосфоінозитидзалежна кіназа-1-АКТ-глікоген-синтаза — кіназа 3-каскадний шлях, які відіграють істотну роль у віддалених ефектах клітинного виживання після опромінення та регуляції клітинної смерті [60].

Зокрема, радіоіндуковане ВРО спричиняє необоротну інактивацію $NF-kB$, $AP-1$, змінює клітинний *redox*-статус, запускаючи ERK-, JNK- та $p38$ -залежні апоптотичні механізми [61], що у подальшому пригнічує експресію цілої низки генів, наслідком чого є переключення шляхів загибелі клітин з апоптозу на некроз [62, 63].

У свою чергу, інтенсивність розгортання каскадних постпроменевих перетворень у клітині зумовлюють віддалені радіобіологічні ефекти. Вони характеризуються пошкодженням мітохондріального матриксу, порушенням окиснювального фосфорилування, збільшенням текучості цитоплазматичних та мембранооклітинних органел, насамперед лізосомальних і мітохондріальних, вивільненням ферментів у цитоплазматичний ретикулум та міжклітинний простір. Це сприяє формуванню цитозольного ОС, порушенню електронтранспортних внутріклітинних взаємозв'язків та посиленню катаболіз-

му. Прогресуюча гіпоксія передуює цим морфофункціональним порушенням. Вона більш значуща, ніж функціональні й гістопатологічні зміни та сприяє надмірній генерації РФК, пригніченню АО та АО-ензимів [64].

Хронічний радіоіндукований ОС асоціюється з підвищеним рівнем експресії нейрозапального маркера — CCR2, маркера ОС при мієлопатії — Hmx-1, індукційної NOS — в альвеолярному епітелії, окисненого метіоніну — в бронхоальвеолярній рідині [65]. У віддалених радіоіндукованих ефектах W. Zhao та M.E. Robbins *in vitro* виявили важливість системи ренін-ангіотензину та НАДФН-оксидази, за участю яких відбувається індукція РФК у мікрovasкулярних ендотеліальних клітинах протягом тривалого часу після опромінення [66].

На фоні цитогенетичних та цитотоксичних ефектів, зумовлених станом хронічного ОС у віддалені терміни після опромінення, розвивається радіаційно-індукована тканинна дисфункція у центральній нервовій системі, кишечнику, нирках, печінці та шкірі, що асоціюється з атрофією, фіброзом або/та некрозом [67, 68].

Таким чином, з'ясування особливостей розвитку радіаційно зумовлених біохімічних змін може сприяти розумінню формування стійких патобіохімічних перетворень, які є підґрунтям формування стійких радіобіологічних ефектів, як на тканинному, так і організменному рівнях.

Література

1. Барабой В.А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. – К.: Фитосоциоцентр, 2006. – 424 с.
2. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress // *Biochem. Soc. Trans.*, 2007. – Pt. 5. – P. 1147–1150 (Review).
3. Кудряшов Ю. Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения) – М.: Физматлит, 2004. – 448 с.
4. Wardman P. // *Br. J. Radiol.* – 2009. – Vol. 82, № 974. – P. 89–104.
5. Gaigeot M.P., Lopez-Tarifa P., Martin F. et al. // *Mutat. Res.* – 2010. – Vol. 704, № 1/3. – P. 45–53.
6. Pennington J.D., Wang T.J., Nguyen P. et al. // *Drug. Resist. Updat.* – 2005. – Vol. 8, № 5. – P. 322–330.
7. Hamada N., Matsumoto H., Hara T., Kobayashi Y. // *J. Radiat. Res. (Tokyo)*. – 2007. – Vol. 48, № 2. – P. 87–95.
8. Савич А.В. Радиационно-химическое превращение и радиочувствительность биологических макромолекул // Лучевое поражение (острое лучевое поражение, полученное в эксперименте) / Под ред. Ю. Б. Кудряшова. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1987. – С 73–83.
9. Тимофеев-Ресовский Н.В., Савич А.В., Шальнов М.И. Введение в молекулярную радиобиологию (физико-химические основы). – М.: Медицина, 1981. – 320 с.
10. Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Epperly M.W. et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 44, № 3. – P. 299–314.
11. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация – К.: Наук. думка, 1991. – 256 с.
12. Пальмина Н.П., Мальцева Е.Л., Пынзарь Е.И., Бурлакова Е.Б. // *Рос. хим. журнал.* – 1999. – № 5. – С. 55–62.
13. Петрик О.А. Активация перекисного окисления липидов в энтероцитах, лимфоцитах, гепатоцитах морских свинок в условиях дй опромінення в летальній і нелетальній дозах: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. – К., 1995. – 19 с.
14. Клименко М.О., Онищенко М.І. // *УРЖ.* – 2004. – Т. XII, вип.1. – С. 45–48.
15. Барабой В.А., Бездробная Л.К., Орел В.Э. // *Клин. рентгенол. и радиол.* – К., 1991. – Вып. 22. – С. 87–90.
16. Чаяло П.П., Ляховчук Н.Н., Чоботьюк Г.М. // *Укр. биохим. журнал.* – 1992. – № 5. – С. 60–66.
17. Алексеева Г.М., Алексюк Л.І., Бризгина Т.М. та ін. // *УРЖ.* – 1997. – Т. V, вип. 1. – С. 63–66.
18. De A.K., Chipalkatti S., Aiyar A.S. // *Radiat. Res.* – 1983. – Vol. 95, № 3. – P. 637–645.
19. Prise K.M., Schettino G., Folkard M., Held K.D. // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6, № 7. – P. 520–528.
20. Uchida K. // *Prog. Lipid Res.* – 2003. – Vol. 42, № 4. – P. 318–343. (Review).
21. Esterbauer H., Schaur R. J., Zollner H. // *Free Rad. Biol.* – 1991. – Vol. 1, № 1. – P. 81–128. (Review).
22. Catalá A. // *Chem. Phys. Lipids.* – 2009. – Vol. 157, № 1. – P. 1–11. (Review).
23. Hong M., Xu A., Zhou H. et al. // *Br. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 103, № 8. – P. 1263–1268.
24. Dittmann K., Mayer C., Kehlbach R. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 92, № 3. – P. 379–382.
25. Чоботьюк Г.М. // *Укр. біохім. журн.* – 1998. – № 3. – С. 337–339.
26. Кудряшева А.Г. Антиоксидантный статус, состав фосфолипидов и процессы дегидрирования в органах мышевидных грызунов из районов с радиоактивным загрязнением: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1996. – 37 с.
27. Липська А.І. // *Ядерна фіз. та енергет.* – 2007. – № 2. – С. 105–112.
28. Романцев Е.Ф., Жуланова З.И., Прянишникова Е.Н. и др. // *Радиобиол.* – 1986. – Вып. 5. – С. 579–590.
29. Серкіз Я.И. Хемилюминесцентные свойства крови как показатель тяжести радиационных повреждений, вызванных быстрыми нейтронами: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – К., 1983. – 47 с.
30. Серкіз Я. І. Віддалені наслідки, захворюваність та тривалість життя // Чорнобильська катастрофа. – К.: Наук. думка, 1996. – С. 297–300.
31. Булдаков Л. А. Радиационное воздействие на организм. Положительные эффекты / Л. А. Булдаков, В. С. Калистратова. – М.: Информ-атом, 2005. – 246 с.
32. Dean R.T., Hunt J.V., Grant A.J. et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 1991. – Vol. 11, № 2. – P. 161–168.
33. Poli G., Biasi F., Leonarduzzi G. // *Mol. Aspects Med.* – 2008. – Vol. 29, № 1/2. – P. 67–71.
34. Carugo O., Djinic Carugo K. // *Trends Biochem. Sci.* – 2005. – Vol. 30, № 4. – P. 213–219.
35. Xu G., Chance M.R. // *Anal. Chem.* – 2005. – Vol. 77, № 14. – P. 4549–4555.
36. Антиоксидантные свойства свободных аминокислот и образование долгоживущих радикалов в растворах белка и аминокислот под воздействием рентгеновского облучения / И. Н. Штаркман, С. В. Гудков, А. В. Черников, В. И. Брусков // 5-й съезд по радиац. исследов. (радиобиол., радиоэкол., радиац. безопасн.), (Москва, 10–14 апр. 2006 г.): Тез. докл. – М., 2006. – Т. 2 – С. 48.
37. O'Neill P., Stevens D.L., Garman E. // *J. Synchrotron Rad.* – 2002. – Vol. 9. – P. 329–332.
38. Stadtman E. R. // *Free Radic. Res.* – 2006. – Vol. 40, № 12. – P. 1250–1258. (Review).
39. England K., Cotter T.G. // *Redox Report.* – 2005. – Vol. 10, № 5. – P. 237–245 (9).
40. Morgan P.E., Dean R.T., Davies M.J. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 36, № 4. – P. 484–496.
41. Murley J.S., Kataoka Y., Baker K.L. et al. // *Radiat. Res.* – 2007. – Vol. 167, № 4. – P. 465–474.
42. Platt A.A., Gieseg S.P. // *Redox Res.* – 2003. – Vol. 8, № 2. – P. 81–86.

-
43. Biaglow J.E., Ayene I.S., Tuttle S.W. et al. // *Radiat. Res.* – 2006. – Vol. 165, № 3. – P. 307–317.
44. Фоменко Б.С., Акоев И.Г. // *Усп. совр. биол.* – 1982. – Т. 93, вып. 2. – С. 183–195.
45. Ferlini C., De Angelis C., Biselli R., Distefano M. et al. // *Exp. Cell Res.* – 1999. – Vol. 247, № 1. – P. 160–167.
46. Biaglow J.E., Ayene I.S., Tuttle S.W., Koch C.J. et al. // *Radiat. Res.* – 2006. – Vol. 165, № 3. – P. 307–317.
47. Davidson V.L. // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – [Epub ahead of print].
48. Starke P.E., Oliver C.N., Stadtman E.R. // *FASEB J.* – 1987. – Vol. 1, № 1. – P. 36–39.
49. Zbikowska H.M., Nowak P., Wachowicz B. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 40, № 3. – P. 536–542.
50. Przybyszewski W. M., Widel M., Szurko A., Maniakowski Z. // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. – 2008. – Vol. 62. – P. 468–477.
51. Марченко М.М., Копильчук Г.П., Волощук О.Н. // *Укр. біохім. журн.* – 2008. – № 4. – С. 114–119.
52. Бакланова М.Ю., Залесова З.С., Федорова М.А. и др. // *Вестн. СПбГУ.* – Сер. 3. – 2002. – № 19. – С. 24–23.
53. Rossnerr P.Jr., Terry M.B., Gammon M.D. et al. // *J. Cell. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 11, № 5. – P. 1138–1148.
54. Chaudhuri A.R., de Waal E.M., Pierce A. et al. // *Mech. Ageing Dev.* – 2006. – Vol. 127, № 11. – P. 849–861.
55. Firth C.A., Yang Y.T., Gieseg S.P. // *Free Radic. Res.* – 2007. – Vol. 41, № 7. – P. 839–848.
56. Soskic V., Groebe K., Schrattenholz A. // *Exp. Gerontol.* – 2008. – Vol. 43, № 4. – P. 247–257.
57. Hoyer A.T., Davoren J.E., Wipf P. et al. // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – Vol. 41, № 1. – P. 87–97.
58. Lee J.H., Kim S.Y., Kil I.S., Park J.W. // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 18. – P. 13385–13394.
59. Galabova-Kovacs G., Kolbus A., Matzen D. et al. // *Cell Cycle.* – 2006. – № 5. – P. 1514–1518.
60. Valerie K., Yacoub A., Hagan M.P. et al. // *Mol. Cancer Ther.* – 2007. – Vol. 6, № 3. – P. 789–801.
61. Waris G., Ahsan H. // *J. Carcinog.* – 2006. – Vol. 5. – P. 14.
62. Bruchhausen S., Zahn S., Valk E. et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 121, № 5. – P. 1039–1044.
63. Baigi M.G., Brault L., Neguesque A. et al. // *Toxicol. In Vitro.* – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 1547–1554.
64. Killilea D.W., Hester R., Balczon R. et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2000. – Vol. 279, № 2. – P. L408–L412.
65. Zhao W., Robbins M.E. // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 130–143.
66. Zhao W., Diz D.I., Robbins M.E. // *Br. J. Radiol.* – 2007. – Vol. 80, Spec. № 1. – P. S23–S31.
67. Зуєва Н.О., Ефімов А.С. // *Укр. мед. часоп.* – 2002. – № 1. – С. 135–138.
68. Stone H.B., McBride W.H., Coleman C.N. // *Radiat. Res.* – 2002. – Vol. 157, № 2. – P. 204–223.

Надійшло до редакції 08.09.2011.

Прийнято 14.09.2011.

Адреса для листування:
Кубашко Алла Володимирівна,
ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України»,
вул. Мельникова, 53, Київ-50, 04050, Україна