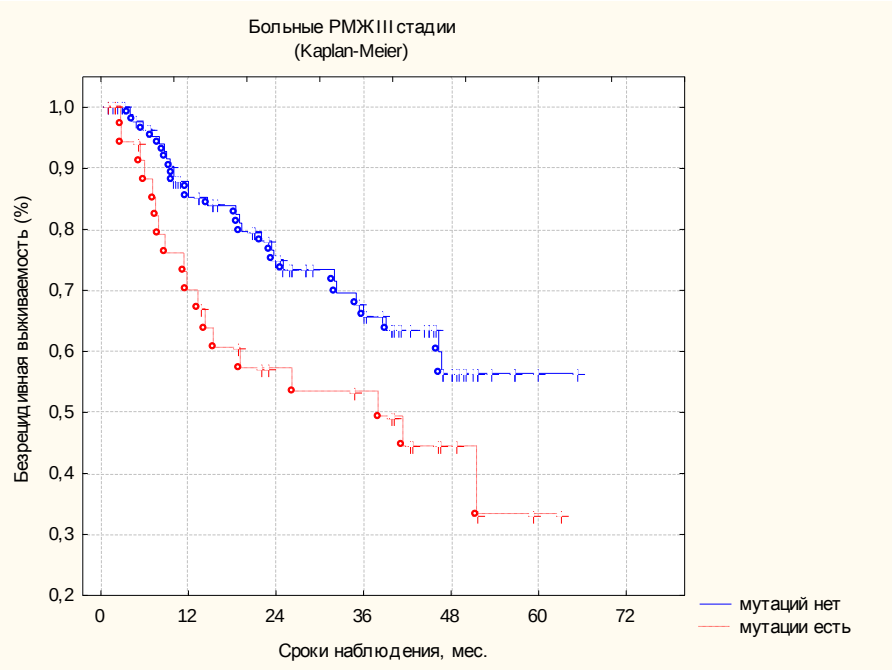


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ III стадии в зависимости от наличия или отсутствия мутаций гена *PIK3CA* в опухоли

III стадии (мутации выявлены у 38 из 135 больных) статистически значимые различия в показателях безрецидивной выживаемости сохранились ($p < 0,05$; рис. 1). Так, медиана срока жизни без рецидива в группе с отсутствием мутаций гена *PIK3CA* не была достигнута при 5-летнем сроке наблюдения, а при их наличии составила 35,8 мес.

Таким образом, по данным представленного исследования, наблюдается статистически значимое накопление соматических мутаций в каталитическом домене *PIK3CA* по мере прогрессирования РМЖ: частота выявления мутаций была статистически значимо выше при распространенном, чем при раннем РМЖ. Кроме того, выявлено увеличение частоты мутаций по мере увеличения степени злокачественности опухоли. В соответствии с этим, удалось продемонстрировать и статистически значимое снижение показателей безрецидивной выживаемости среди больных с мутациями *PIK3CA* не только в общей группе, но и при III стадии РМЖ. Следует, однако, отметить, что при многофакторном анализе мутационный статус гена *PIK3CA* не проявил себя в качестве независимого прогностического фактора.

Выявленные закономерности противоположны описанному рядом авторов улучшению прогноза у больных РМЖ при наличии соматических мутаций гена *PIK3CA* в опухоли. Так, например, K. Kalinsky et al. [9], детально проанализировавшие данные о мутационном статусе гена *PIK3CA* в опухолях 590 больных РМЖ, прослеженных на протяжении более 12 лет, продемонстрировали не только улучшение прогноза у больных с измененным геном, но и ассоциацию наличия мутаций с большинством прогностически благоприятных клинико-морфологических факторов. Аналогичные данные получены M. Cizkova et al. [10], которые также показали, что прогностическое значение мутаций *PIK3CA* наиболее выражено в группе больных с HER2/neu-положительными опухолями. Как уже отмечалось, различия результатов клинико-лабораторных исследований могут быть связаны с популяционными особенностями обследованных групп, спецификой лечения и наблюдения, а также с различиями использованных методов, а в некоторых случаях и спектра оцениваемых мутаций [7].

В то же время полученные нами данные об увеличении частоты встречаемости активирующих мутаций гена *PIK3CA* при прогрессии РМЖ и их отрицательном влиянии на прогноз заболевания согласуются с хорошо известным онкогенным потенциалом PI3K и достаточно многочисленными данными о взаимосвязи между активацией PI3K/Akt сигнального пути и лекарственной резистентностью РМЖ, включая резистентность к анти-HER2 препаратам – трастузумабу и/или лапатинибу [11–14]. Кроме того, недавно было показано, что пациенты с мутациями в гене *PIK3CA* лучше отвечают на комбинированную химиотерапию, включающую эпирубицин и доцетаксел [15].

ВЫВОДЫ

1. С помощью разработанного ранее [8] метода мультиплексной аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени продемонстрировано увеличение частоты встречаемости активирующих соматических мутаций гена *PIK3CA* (p.E542K c.1624G>A, p.E545K c.1633G>A, p.H1047R c.3140A>G, p.H1047L c.3140A>T) по мере прогрессирования РМЖ и тенденция к их увеличению в опухолях с неблагоприятными прогностическими признаками (высокая степень злокачественности, «тройной негативный» фенотип).
2. Наличие исследованных мутаций гена *PIK3CA* в опухолях ухудшает безрецидивную выживаемость больных РМЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Engelman J.A., Luo J., Cantley L.C.* The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism // Nat. Rev. Genet. 2006. V. 7. № 8. P. 606-619.
2. COSMIC database. URL: http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic (accessed: 19.06.2016).
3. *Karakas B., Bachman K.E., Park B.H.* Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers // Br. J. Cancer. 2006. V. 94. № 4. P. 455-459.
4. *Samuels Y., Wang Z., Bardelli A., Silliman N., Ptak J., Szabo S., Yan H., Gazdar A., Powell S.M., Riggins G.J., Willson J.K., Markowitz S., Kinzler K.W., Vogelstein B., Velculescu V.E.* High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers // Science. 2004. V. 304. № 5670. P. 554. doi: 10.1126/science.1096502.
5. *Gustin J.P., Karakas B., Weiss M.B., Abukhdeir A.M., Lauring J., Garay J.P., Cosgrove D., Tamaki A., Konishi H., Konishi Y., Mohseni M., Wang G., Rosen D.M., Denmeade S.R., Higgins M.J., Vitolo M.I., Bachman K.E., Park B.H.* Knockin of mutant PIK3CA activates multiple oncogenic pathways // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. V. 106. № 8. P. 2835-2840.
6. *Zhao L., Vogt P.K.* Class I PI3K in oncogenic cellular transformation // Oncogene. 2008. V. 27. № 41. P. 5486-5496.
7. *Sana Al-Sukhun., Isam Lataifeh., Rajaa Al-Sukhun*. Defining the Prognostic and Predictive Role of PIK3CA Mutations: Sifting Through the Conflicting Data // Curr. Breast Cancer Rep. 2016. № 8. P. 73-79.
8. *Филипенко М.Л., Шамовская Д.В., Оськина Н.А., Оскорбин И.П., Храпов Е.А.. Овчинникова Л.К., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е.* Разработка метода выявления соматических мутаций гена PIK3CA с помощью мультиплексной аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени и его валидация в опухолях больных раком молочной железы // Альманах клинической медицины. 2015. № 41. С. 12-18.
9. *Kalinsky K., Jacks L.M., Heguy A., Patil S., Drobnjak M., Bhanot U.K., Hedvat C.V., Traina T.A., Solit D., Gerald W., Moynahan M.E.* PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer // Clin. Cancer Res. 2009. V. 15. № 16. P. 5049-5059.
10. *Cizkova M., Susini A., Vacher S., Cizeron-Clairac G., Andrieu C., Driouch K., Fourme E., Lidereau R., Bièche I.* PIK3CA mutation impact on survival in breast cancer patients and in ERα, PR and ERBB2-based subgroups // Breast Cancer Res. 2012. V. 14. № 1. P. 28.
11. *Chandarlapaty S., Sakr R.A., Giri D., Patil S., Heguy A., Morrow M., Modi S., Norton L., Rosen N., Hudis C., King T.A.* Frequent mutational activation of the PI3K-AKT pathway in trastuzumab-resistant breast cancer // Clin. Cancer Res. 2012. V. 18. № 24. P. 6784-6791.
12. *Loi S., Michiels S., Lambrechts D., Fumagalli D., Claes B., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P., Kataja V., Piccart M.J., Joensuu H., Sotiriou C.* Somatic mutation profiling and associations with prognosis and trastuzumab benefit in early breast cancer // J. Natl. Cancer Inst. 2013. V. 105. № 13. P. 960-967.
13. *Loibl S., Majewski I., Guarneri V. et al.* PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab // Ann. Oncol. 2016. V. 27. № 8. P. 1519-1525.
14. *Razis E., Bobos M., Kotoula V., Eleftheraki A.G., Kalofonos H.P., Pavlakis K., Papakostas P., Aravantinos G., Rigakos G., Efstratiou I., Petraki K., Bafaloukos D., Kostopoulos I., Pectasides D., Kalogeras K.T., Skarlos D., Fountzilas G.* Evaluation of the association of PIK3CA mutations and PTEN loss with efficacy of trastuzumab therapy in metastatic breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2011. V. 128. № 2. P. 447-456.
15. *Zhang Y., Liu M., Yang H., Wang J., Liu H., Li X., Li J., Xu J., Li X.* PIK3CA mutations are a predictor of docetaxel plus epirubicin neoadjuvant chemotherapy clinical efficacy in breast cancer // Neoplasma. 2014. V. 61. № 4. P. 461-467.

БЛАГОДАРНОСТИ: Работа поддержана грантом ФЦП № 14.604.21.0101, шифр 2014-14-576-0109.

Поступила в редакцию 21 июля 2016 г.

Филипенко Максим Леонидович, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Российская Федерация, кандидат биологических наук, зав. лабораторией фармакогеномики, e-mail: mlfilipenko@gmail.com

Оськина Наталья Александровна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Российская Федерация, научный сотрудник лаборатории фармакогеномики, e-mail: mlfilipenko@gmail.com

Оскорбин Игорь Петрович, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Российская Федерация, научный сотрудник лаборатории фармакогеномики, e-mail: mlfilipenko@gmail.com

Мишукова Ольга Викторовна, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Российская Федерация, научный сотрудник лаборатории фармакогеномики, e-mail: mlfilipenko@gmail.com

Овчинникова Лариса Константиновна, Московский областной онкологический диспансер, г. Балашиха, Московская область, Российская Федерация, кандидат медицинских наук, руководитель хирургического отделения опухолей молочных желез, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Огнерубов Николай Алексеевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, кандидат юридических наук, профессор, зав. кафедрой анатомии, оперативной хирургии и онкологии, заслуженный работник высшей школы РФ, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Герштейн Елена Сергеевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, e-mail: esgershtein@gmail.com

Кушлинский Николай Евгеньевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, руководитель лаборатории клинической биохимии, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

UDC 618.19-006.6-091.8:575.224.22.088
DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-6-2195-2201

BREAST CANCER AND SOMATIC MUTATIONS GENE *PIK3CA* IN TUMORS

© M.L. Filipenko [1], N.A. Oskina [1], I.A. Oscorbin [1], O.V. Mishukova [1], L.K. Ovchinnikova [2], N.A. Ognerubov [3], E.S. Gershteyn [4], N.E. Kushlinskiy [4]

[1] Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the RAS
8 Lavrentiev Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090
E-mail: mlfilipenko@gmail.com

[2] Moscow Regional Oncology Dispensary
6 Karbysheva St., Balashikha, Moscow region, Russian Federation, 143900

[3] Tambov State University named after G.R. Derzhavin
33 Internatsionalnaya St., Tambov, Russian Federation, 392000
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

[4] Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin RAMS of Ministry of Health of Russia
23 Kashirskoe Highway, Moscow, Russian Federation, 115478
E-mail: biochimia@mtu-net.ru

Occurrence of activating somatic mutations in codons 542 and 545 of exon 9 (p.E542K c.1624G>A and p.E545K c.1633G>A) and in codon 1047 of exon 20 (p.H1047R c.3140A>G и p.H1047L c.3140A>T) of phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit p110α gene *PIK3CA* was investigated in the tumors of 473 breast cancer patients by multiplex allele-specific real-time PCR. 58 different mutations were found that comprised 12.3 %. Increase of the frequency of *PIK3CA* gene mutations with disease progression (from 2.4 % at I–IIa to 28.7 % – at III–IV stage; $p = 0.0001$) and a trend towards its increase in the tumors with unfavorable prognostic characteristics (high histological grade, "triple negative" phenotype) were demonstrated. The presence of the investigated *PIK3CA* mutations in the tumors was shown to significantly worsen the disease-free survival both in the total patients' group, and in stage III breast cancer patients.

Key words: allele-specific real-time PCR; PIK3CA gene; mutations; breast cancer; clinico-pathologic factors; prognosis

REFERENCES

1. Engelman J.A., Luo J., Cantley L.C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat. Rev. Genet.*, 2006, vol. 7, no. 8, pp. 606-619.
2. COSMIC database. Available at: http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic (accessed 19.06.2016).
3. Karakas B., Bachman K.E., Park B.H. Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *Br. J. Cancer*, 2006, vol. 94, no. 4, pp. 455-459.
4. Samuels Y., Wang Z., Bardelli A., Silliman N., Ptak J., Szabo S., Yan H., Gazdar A., Powell S.M., Riggins G.J., Willson J.K., Markowitz S., Kinzler K.W., Vogelstein B., Velculescu V.E. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*, 2004, vol. 304, no. 5670, p. 554. doi: 10.1126/science.1096502.
5. Gustin J.P., Karakas B., Weiss M.B., Abukhdeir A.M., Lauring J., Garay J.P., Cosgrove D., Tamaki A., Konishi H., Konishi Y., Mohseni M., Wang G., Rosen D.M., Denmeade S.R., Higgins M.J., Vitolo M.I., Bachman K.E., Park B.H. Knockin of mutant PIK3CA activates multiple oncogenic pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, no. 8, pp. 2835-2840.
6. Zhao L., Vogt P.K. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene*, 2008, vol. 27, no. 41, pp. 5486-5496.
7. Sana Al-Sukhun., Isam Lataifeh., Rajaa Al-Sukhun. Defining the Prognostic and Predictive Role of PIK3CA Mutations: Sifting Through the Conflicting Data. *Curr. Breast Cancer Rep.*, 2016, no. 8, pp. 73-79.
8. Fylypenko M.L., Shamovskaja D.V., Os'kyna N.A., Oskorbyn Y.P., Hrapov E.A.. Ovchynnykova L.K., Gershtejn E.S., Kushlynskyj N.E. Razrabotka metoda vyjavlenyja somatycheskyh mutacyj gena PIK3CA s pomoshh'ju mul'typleksnoj allel'-specyfychnoj PCR v rezhyme real'nogo vremeny y ego valydacyja v opuholjah bol'nyh rakom molochnoj zhelezy [Development of a multiplex allele-specific real-time PCR method for detection of PIK3CA gene somatic mutations and its validation in the tumors of breast cancer patients]. *Al'manah klynycheskoj medycyny* [Almanac of Clinical Medicine], 2015, no. 41, pp. 12-18. (In Russian).
9. Kalinsky K., Jacks L.M., Heguy A., Patil S., Drobnjak M., Bhanot U.K., Hedvat C.V., Traina T.A., Solit D., Gerald W., Moynahan M.E. PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2009, vol. 15, no. 16, pp. 5049-5059.
10. Cizkova M., Susini A., Vacher S., Cizeron-Clairac G., Andrieu C., Driouch K., Fourme E., Lidereau R., Bièche I. PIK3CA mutation impact on survival in breast cancer patients and in ERα, PR and ERBB2-based subgroups. *Breast Cancer Res.*, 2012, vol. 14, no. 1, p. 28.
11. Chandarlapaty S., Sakr R.A., Giri D., Patil S., Heguy A., Morrow M., Modi S., Norton L., Rosen N., Hudis C., King T.A. Frequent mutational activation of the PI3K-AKT pathway in trastuzumab-resistant breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2012, vol. 18, no. 24, pp. 6784-6791.

12. Loi S., Michiels S., Lambrechts D., Fumagalli D., Claes B., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P., Kataja V., Piccart M.J., Joensuu H., Sotiriou C. Somatic mutation profiling and associations with prognosis and trastuzumab benefit in early breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2013, vol. 105, no. 13, pp. 960-967.
13. Loibl S., Majewski I., Guarneri V. et al. PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab. *Ann. Oncol.*, 2016, vol. 27, no. 8, pp. 1519-1525.
14. Razis E., Bobos M., Kotoula V., Eleftheraki A.G., Kalofonos H.P., Pavlakis K., Papakostas P., Aravantinos G., Rigakos G., Efstratiou I., Petraki K., Bafaloukos D., Kostopoulos I., Pectasides D., Kalogeras K.T., Skarlos D., Fountzilas G. Evaluation of the association of PIK3CA mutations and PTEN loss with efficacy of trastuzumab therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2011, vol. 128, no. 2, pp. 447-456.
15. Zhang Y., Liu M., Yang H., Wang J., Liu H., Li X., Li J., Xu J., Li X. PIK3CA mutations are a predictor of docetaxel plus epirubicin neoadjuvant chemotherapy clinical efficacy in breast cancer. *Neoplasma*, 2014, vol. 61, no. 4, pp. 461-467.

GRATITUDE: The work is supported by grant of Federal Dedicated Program no. 14.604.21.0101, cipher 2014-14-576-0109.

Received 21 July 2016

Filipenko Maksim Leonidovich, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SD RAS, Novosibirsk, Russian Federation, Candidate of Biology, Head of of Pharmacogenomics Laboratory, e-mail: mlfilipenko@gmail.com

Oskina Natalya Aleksandrovna, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SD RAS, Novosibirsk, Russian Federation, Research Worker of Pharmacogenomics Laboratory, e-mail: mlfilipenko@gmail.com

Oskorbin Igor Petrovich, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SD RAS, Novosibirsk, Russian Federation, Research Worker Laboratory of Pharmacogenomics, e-mail: mlfilipenko@gmail.com

Mishukova Olga Viktorovna, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SD RAS, Novosibirsk, Russian Federation, Research Worker of Pharmacogenomics Laboratory, e-mail: mlfilipenko@gmail.com

Ovchinnikova Larisa Konstantinovna, Moscow Regional Oncologic Dispensary, Balashikha, Moscow oblast, Russian Federation, Candidate of Medicine, Head of Mammary Gland Tumours Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Ognerubov Nikolay Alekseevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Candidate of Jurisprudence, Professor, Head of Anatomy, Operative Surgery and Oncology Department, Honored Worker of Higher School of Russian Federation, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Gershteyn Elena Sergeevna, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Doctor of Biology, Professor, Leading Research Worker of Clinical Biochemistry Laboratory, e-mail: esgershtein@gmail.com

Kushlinskiy Nikolay Evgenevich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Correspondent-Member of Russian Academy of Medical Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Информация для цитирования:

Филипенко М.Л., Оськина Н.А., Оскорбин И.А., Мишукова О.В., Овчинникова Л.К., Огнерубов Н.А., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Рак молочной железы и соматические мутации гена *PIK3CA* в опухоли // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. Тамбов, 2016. Т. 21. Вып. 6. С. 2195-2201. DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-6-2195-2201

Filipenko M.L., Oskina N.A., Oskorbin I.A., Mishukova O.V., Ovchinnikova L.K., Ognerubov N.A., Gershteyn E.S., Kushlinskiy N.E. Rak molochnoy zhelezy i somaticheskie mutatsii gena PIK3CA v opukholi [Breast cancer and somatic mutations gene *PIK3CA* in tumors]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki – Tambov University Review. Series: Natural and Technical Sciences*, 2016, vol. 21, no. 6, pp. 2195-2201. DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-6-2195-2201 (In Russian).

УДК 616
DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-6-2202-2205

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

© Н.А. Огнерубов[1)], А.Ю. Панова[2)]
[1)] Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru
[2)] Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний
394033, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Остужева, 31

Приведен литературный обзор по особенностям биологического воздействия на организм человека малых доз облучения и химиотерапевтических препаратов. На сегодняшний день принято считать, что опасность действия указанных факторов заключается в развитии особых радиобиологических явлений – эффект свидетеля и нестабильность генома. Показано, что за счет эффекта свидетеля выход поражения может быть выше, чем при действии больших доз, повреждающих все клетки. Указано, что облучение сопровождается долговременным изменением клеточной системы поддержания гомеостаза, в виде усиления продукции активных форм кислорода, что сопровождается повреждением ДНК клеток. Показано, что генные и хромосомные мутации играют важную роль в возникновении радиационного канцерогенеза. Применение ионизирующего излучения в малых дозах сопровождается увеличением злокачественных новообразований.
Ключевые слова: малые дозы ионизирующего излучения; химиотерапевтические препараты; биологическое действие на организм

До настоящего времени среди радиобиологов нет однозначного мнения и четкого определения малых доз ионизирующего излучения. Научный комитет по действию атомной радиации предложил считать малыми дозы от 0,01–0,2 Гр. Отмечается, что при меньшей дозе не удается выявить увеличение числа злокачественных опухолей (стохастические события). Наибольшее значение для решения вопросов об опасности действия излучений в малых дозах имеют эффекты свидетеля и нестабильности генома.

Эффект свидетеля – радиобиологическое явление, заключающееся в способности поврежденных облучением клеток вызывать биологические эффекты в соседних, не подвергавшихся облучению или не чувствительных к данному воздействию клетках. При действии малых доз за счет эффекта свидетеля выход поражений на единицу дозы может быть выше, чем при действии больших доз, повреждающих все клетки [1–5].

Следует отметить, что фактором внешнего воздействия является не только ионизирующее излучение, но и химические вещества, например химиотерапевтические препараты, обладающие канцерогенным действием.

Выделяют 3 механизма воздействия облученных клеток на необлученные. Первый известен как непрямое действие, связанное с радиолизом воды и образованием активных форм кислорода и других радикалов. Второй связан с передачей сигнала на повреждение через клеточные мембраны облученной и необлученной клеток. Третий механизм заключается в передаче сигнала неповрежденным клеткам через межклеточную жидкость, в которую выделяются токсические факторы, вызывающие апоптотическую гибель необлученных клеток. В процессе исследования было замечено, что помимо факторов индуцирующих апоптоз облученные клетки выделяют кластогенные факторы, вызывающие хромосомные аберрации в необлученных клетках [2–5].

Эффект свидетеля наиболее выражен при облучении тканей малыми дозами. Как в облученных, так и в необлученных клетках возникают генетические нарушения, однако спектр изменений происходящих в ДНК облученных клеток и клеток свидетелей неодинаков.

Нестабильность генома – это явление повышенной частоты образования генетических нарушений в соматических клетках, предшественники которых были подвергнуты облучению. Генетические нарушения проявляются в виде геномных, хромосомных, хроматидных и генных мутаций. Состояние нестабильности генома может сохраняться на протяжении десятков поколений клеток. Установлено, что данное явление после ионизирующего излучения наиболее часто вызывает генные мутации [2–3; 6–7].

Большинство исследователей считает, что облучение вызывает долговременное изменение клеточной системы поддержания гомеостаза, выражающееся в усилении продукции активных форм кислорода [6–8]. Повышенное содержание активных форм кислорода приводит к повреждению ДНК, что ведет к увеличению мутаций. Другой механизм нестабильности генома состоит в нарушении системы контроля клеточного цикла [5; 7; 9–10]. Поврежденные клетки задерживаются при переходе фазы G_1 в фазу синтеза ДНК – *S*-фазу и фазу G_2, в результате чего создаются условия для ликвидации нарушений до их фиксации. Нестабильность генома может быть обусловлена не только увеличени-

ем количества повреждений молекулы ДНК, но и снижением эффективности системы репарации ДНК.

Данный феномен прослеживается во многих поколениях клеток. В данном случае проявляется и эффект «свидетеля», который заключается в образовании генетических нарушений у потомков необлученных клеток, которые находились в контакте с облученными клетками.

Генные и хромосомные мутации играют важную роль в возникновении радиационного канцерогенеза при воздействии ионизирующего излучения в малых дозах. Неоспоримыми являются данные о повышении числа заболевших злокачественными новообразованиями, в результате действия ионизирующего излучения в малых дозах [3; 5]. Увеличение риска развития злокачественных опухолей связано с повышением экспрессии онкогенов и снижением активности антионкогенов. Экспериментальные исследования свидетельствуют о достоверном увеличении числа злокачественных новообразований при суммарных поглощенных дозах выше 0,1 Гр [3]. При сравнении частоты возникновения злокачественных новообразований в контрольной группе и подвергшейся облучению любой малой дозой выявлены достоверные различия [11].

В последние годы широко освещается вопрос о существенном увеличении соматических заболеваний у людей, облученных в малых дозах [1]. У части облученных развивается повышенная чувствительность не только к радиации, но к действию различных токсических факторов (например, к химиотерапевтическим препаратам). Как правило, болезнь развивается через несколько месяцев или лет после облучения и выражается в множественной чувствительности к действию различных химических факторов в малых дозах. Реакция отличается от аллергии и выражается в болезненности в мышцах и суставах, головокружении, головной боли, нарушениях сна, быстрой утомляемости, нарушении в сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочеполовой системах. Таким образом, воздействие малых доз ионизирующего излучения увеличивает число различных соматических заболеваний [3].

Для детерминированных эффектов характерен порог дозовой зависимости [3; 12–18]. То есть как вероятность возникновения, так и степень тяжести изменяются с дозой. Возникающие изменения связаны с поражением не одной, а множества клеток какого-либо органа или ткани. Это может привести к нарушению или утрате выполняемой ими функции. При более глубоком поражении происходит дальнейшее повреждение с замещением функциональных клеток фиброзной тканью [4; 12; 19]. Одновременно наблюдаются изменения в сосудах и строме данной ткани или органа, что может привести к вторичному повреждению структур [20].

В.В. Ставицкий (1994) показал, что даже при проведении рентгенотерапии оказывается воздействие на различные критические органы, например, на красный костный мозг. Из этого следует, что при проведении данного вида лечения есть вероятность развития детерминированных и стохастических эффектов в красном костном мозге как в одном из самых радиочувствительных элементов организма.

Следовательно, наиболее значимыми являются дозы, попадающие на красный костный мозг.

ВЫВОДЫ

Биологические факторы, возникающие при действии малых доз ионизирующего излучения, не являются безопасными для организма человека. Они вызывают различные повреждения как на клеточном, так и на организменном уровнях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бурлакова Е.Б., Голощапов А.Н., Жижина Г.П.* Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. № 1. С. 26-34.
2. *Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антощина М.М.* Реакция популяции клеток на облучение в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43. № 2. С. 161-166.
3. *Цыб А.Ф. и др.* Радиация и патология. М.: Высш. шк., 2005. С. 282-341.
4. *Rhee J.S.* Creation of a quality of life instrument for nonmelanoma skin cancer patients // Laryngoscope. 2005. V. 115. № 7. P. 1178-1185.
5. Medical Effects of Ionizing Radiation. CD-ROM Course, developed and presented by the Armed Forces Radiobiology Research Institute (AFRRI) Bethesda, 2002. URL: http: www.afrri. Usuhs.mil. (accessed: 10.03.2016).
6. *Безлепкин В.Г., Газиев А.И.* Индуцированная нестабильность генома половых клеток животных по мини- и макросателлитным последовательностям // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41. № 5. С. 475-488.
7. *Мазурик В.К., Михайлов В.Ф.* Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярный механизм, молекулярные механизмы, патогенетическое значение // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41. № 3. С. 272-289.
8. *Бычковская И.Б., Степанцов Р.П., Федорцева Р.Ф.* Особые долговременные изменения клеток при воздействии радиации в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 1. С. 20-35.
9. *Акимов А.А., Иванов С.Д., Хансон К.П.* Апоптоз и лучевая терапия злокачественных новообразований // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49. № 3. С. 261-269.
10. *Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю.* Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина, 2001. 192 с.
11. Медицинские последствия Чернобыльской аварии: научный отчет по международной программе по медицинским последствиям Чернобыльской аварии (АЙФЕКА) / под ред. Г.Н. Сушкевича, А.Ф. Цыба. Женева: ВОЗ, 1996. 453 с.
12. *Гозенбук В.Л., Кеирим-Маркус И.Б.* Дозиметрические критерии тяжести острого облучения человека. М.: Энергоатомиздат, 1988. 184 с.
13. Дозовые зависимости нестохастических эффектов, основные концепции и величины, используемые в МКРЗ: метод. рекомендации МКРЗ. М.: Энергоатомиздат, 1988. 88 с.
14. Нестохастические эффекты облучения: доклад НКДАР ООН. Нью-Йорк, 1982.
15. Ионизирующее излучение: источники и биологические эффекты. Нью-Йорк, 1982. 870 с.
16. *Бутомо Н.В. и др.* Основы медицинской радиобиологии / под ред. И.Б. Ушакова. СПб.: Фолиант, 2004. 384 с.
17. Радиационная безопасность. Рекомендации Международной комиссии по радиологической защите 1990 г. Публикация 60 МКРЗ: пер. с англ. М.: Энергоатомиздат, 1994. Ч. 1. 192 с.
18. Nonstohastic effects of ionizing radiation. ICRP Rubl. 41 // Ann. ICRP. 1984. V. 14. № 3. P. 1145-1153.
19. *Окладникова Н.Д. и др.* Местные лучевые поражения: оценка последствий и исходов // Вопросы радиационной безопасности. 2002. № 2. С. 36-44.
20. *Москалев Ю.И.* Отдаленные действия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 224 с.

Поступила в редакцию 11 апреля 2016 г.

Огнерубов Николай Алексеевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, кандидат юридических наук, профессор, зав. кафедрой анатомии, оперативной хирургии и онкологии, заслуженный работник высшей школы РФ, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Панова Анна Юрьевна, Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний, г. Воронеж, Российская Федерация, кандидат медицинских наук, врач-радиолог, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

UDC 616
DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-6-2202-2205

BIOLOGICAL INFLUENCE OF SMALL DOSE OF NUCLEAR RADIATION AND CHEMICAL-THERAPY SPECIMEN ON HUMAN'S ORGANISM

© N.A. Ognerubov[1)], A.Y. Panova[2)]
[1)] Tambov State University named after G.R. Derzhavin
33 Internatsionaljnaya St., Tambov, Russian Federation, 392000
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru
[2)] Inter-regional Medical Centre of Early Disease Detection and Oncologic Diseases Treatment
31 Ostuzheva St., Voronezh, Russian Federation, 394033

Literary review according to peculiarities of biological influence on a human's organism of small doses of radiation and chemical-therapy specimen is presented. At the moment it is considered that danger of these factors effect is in the development of peculiar radio-biological phenomenon – the abscopal effect and genomic instability. It is shown that at the expense of abscopal effect the result of the damage may be higher than at big doses, defeating all cells. The authors point that the radiation may be accompanied by long-lasting change of all cell system of homeostasis support as a production increase of active forms of oxygen, accompanied by DNA cells damage. It is shown, that gene and chromosomal mutations play an important role in blastomatosis radiation appearance. The use of ionized radiation in small doses is accompanied by increase of malignant growth.
Key words: small dose of ionized radiation; chemical-therapy specimen; biological influence on a human's organism

REFERENCES

1. Burlakova E.B., Goloshchapov A.N., Zhizhina G.P. Novye aspekty zakonomernostey deystviya nizkointensivnogo oblucheniya v malykh dozakh [New aspects of of the effects of low intensity radiation]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation biology. Radioecology], 1999, vol. 39, no. 1. pp. 26-34. (In Russian).
2. Pelevina I.I., Aleshchenko A.V., Antoshchina M.M. Reaktsiya populyatsii kletok na obluchenie v malykh dozakh [The Reaction of Cell Population to Low level of Irradiation]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation biology. Radioecology], 2003, vol. 43, no. 2, pp. 161-166. (In Russian).
3. Tsyb A.F., Budagov R.S., Zamulaeva I.A. *Radiatsiya i patologiya* [Radiation and pathology]. Moscow, Vysshaya Shkola Publ., 2005. pp. 282-341. (In Russian).
4. Rhee J.S. Creation of a quality of life instrument for nonmelanoma skin cancer patients. *Laryngoscope*, 2005, vol. 115, no. 7, pp. 1178-1185.
5. *Medical Effects of Ionizing Radiation. CD-ROM Course, developed and presented by the Armed Forces Radiobiology Research Institute (AFRRI).* Available at: http: www.afrri. Usuhs.mil. (accessed 10.03.2016).
6. Bezlepkin V.G., Gaziev A.I. Indutsirovannaya nestabil'nost' genoma polovykh kletok zhivotnykh po mini- i makrosatellitnym posledovatel'nostyam [Induced germline genomic instability at mini- and microsatellites in animals]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation biology. Radioecology], 2001, vol. 41, no. 5, pp. 475-488. (In Russian).
7. Mazurik V.K., Mikhaylov V.F. Radiatsionno-indutsiruemaya nestabil'nost' genoma: fenomen, molekulyarnyy mekhanizm, molekulyarnye mekhanizmy, patogeneticheskoe znachenie [Radiation-induced genome instability: the phenomenon, molecular mechanisms, pathogenetical significance]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation biology. Radioecology], 2001, vol. 41, no. 3, pp. 272-289. (In Russian).
8. Bychkovskaya I.B., Stepantsov R.P., Fedortseva R.F. Osobye dolgovremennye izmeneniya kletok pri vozdeystvii radiatsii v malykh dozakh [The peculiar long term cellular alterations under low doses of ionizing radiation]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation biology. Radioecology], 2002, vol. 42, no. 1, pp. 20-35. (In Russian).
9. Akimov A.A., Ivanov S.D., Khanson K.P. Apoptoz i luchevaya terapiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Apoptosis and X-ray therapy of malignant growth]. *Voprosy onkologii – Problems in Oncology*, 2003, vol. 49, no. 3, pp. 261-269. (In Russian).
10. Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu. *Gibel' kletki (apoptoz)* [Cell death. Apoptosis]. Moscow, Meditsina Publ., 2001. 192 p. (In Russian).
11. *Meditsinskie posledstviya Chernobyl'skoy avarii: nauchnyy otchet po mezhdunarodnoy programme po meditsinskim posledstviyam Chernobyl'skoy avarii (AYFEKA)* [Health effects of Chernobyl accident: scientific report on international program on health effects of Chernobyl accident (AYFEKA)], G.N. Sushkevich, A.F. Tsyba (eds.). Geneva, WHO Publ., 1996. 453 p. (In Russian).
12. Gozenbuk V.L., Keirim-Markus I.B. *Dozimetricheskie kriterii tyazhesti ostrogo oblucheniya cheloveka* [Dosimetric criteria of hard irradiation of a human]. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1988. 184 p. (In Russian).