

КАНЦЕРОГЕННОСТЬ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.М. ИЗТЛЕУОВ¹, М.К. ИЗТЛЕУОВ¹, А.Е. ЕЛУБАЕВА¹, А.Б. ТУЛЯЕВА¹, Н.А. АБЕНОВА¹

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: По данным ВОЗ, злокачественные новообразования (ЗНО) находится на втором месте в структуре причин смертности населения. Поводом для этого служит постоянный рост влияния техногенных факторов, оказывающих прямое канцерогенное воздействие на организм и подавляющих защитные механизмы. Особая роль в развитии ЗНО отводится ионизирующему излучению. Оно используется в промышленности, сельском хозяйстве, медицине и научных исследованиях, как диагностическое средство в современном здравоохранении, а также в лучевой терапии – для лечения ЗНО. Радиационное облучение оказывает не только прямое действие на организм, но и отсроченное, через поколения родителей и прародителей. Согласно радиобиологической гипотезе, любой сколь угодно малый уровень облучения представляет риск возникновения отдаленных последствий, в том числе ЗНО, у облучённых людей и их потомков первых двух поколений. То есть ЗНО являются вероятными последствиями влияния радиации. Несмотря на существование различных теорий биологического действия малых доз ионизирующего излучения, большинство авторов придают повреждению ДНК первостепенное значение в возникновении генетических эффектов (концепция беспорогового мутационного действия).

Цель исследования – освещение роли ионизирующей радиации в онкогенезе.

Методы: Проведен анализ данных MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials для отбора и анализа релевантной информации за последние 10 лет по ключевым словам: «гамма-облучение», «спонтанный онкогенез», «профилактика онкогенеза».

Результаты: Радиационное воздействие может повышать риск развития рака из-за эпигенетических изменений, приводящих к увеличению геномной нестабильности и/или специфическому подавлению генов-супрессоров опухоли. Происходят изменения экспрессии генов TP53; наиболее значимыми в качестве предикторов канцерогенеза являются гены ST13, IER3, BRCA1, LRDD, MRAS. Эпигенетические изменения также влияют на индивидуальную восприимчивость к радиационно-индуцированному раку. Помимо мутагенного действия активных форм кислорода и азота, есть также доказательства того, что окислительный стресс играет фундаментальную роль в эпигенетических модификациях.

Заключение: В результате воздействия радиации происходят повреждения, вызывающие генетические и эпигенетические изменения, приводящие к изменению уровня экспрессии белков вследствие изменения метилирования остатков цитозина в ДНК, модификации гистонов и регуляции экспрессии микро-РНК.

Ключевые слова: гамма-облучение, спонтанный онкогенез, профилактика онкогенеза.

Введение: Онкологические заболевания остаются одной из важнейших проблем современного здравоохранения и медицины. По заявлению министра здравоохранения РК, по итогам 2022 года в стране онкологические заболевания занимали 7-е место в структуре всех заболеваний, смертность от болезней системы кровообращения – 2-е место. На сегодня в Казахстане на динамическом наблюдении состоят свыше 205 тыс. пациентов с онкологическими заболеваниями. Ежегодно выявляется более 37 тыс. новых случаев. Среди заболевших 56% составляют лица трудоспособного возраста. Общеизвестной причиной такого положения с заболеваемостью и смертностью от ЗНО является постоянный рост влияния техногенных факторов, как оказывающих прямое канцерогенное воздействие на организм человека, так и подавляющих его защитные механизмы, в первую очередь иммунную реактивность. Особое место среди факторов, способствующих развитию ЗНО, отводится ионизирующему излучению. Значительный рост числа и мощности источников радиации прямо связан с результатами научно-технических достижений. К таковым относятся как атомные электростанции, так и различные источники меньшей мощности, имеющие широкое распространение в промышленности, медицине, науке.

Напомним, что первый тестовый ядерный взрыв на Семипалатинском полигоне был проведен 29 августа 1949 года. Мощность первой бомбы составила 22 килотонны. Всего с 1949 по 1989 год на этом полигоне в Казахстане было произведено не менее 468 ядерных испытаний, как наземных, так и подземных. За период беспрецедентных испытаний ядерного оружия резко изменилась радиологическая обстановка в регионе, что не могло не отразиться на показателях структуры заболеваемости, характере течения отдельных нозологических форм и увеличении вклада радиационно-индуцированной патологии. В последние годы установлено, что среди экспонированного радиацией населения Казахстана, наряду с учащением ЗНО, наследственной патологии, существенно возросла частота общесоматических заболеваний. Установлено, что модифицирующее влияние на риски онкозаболеваемости и смертности оказывают возраст экспонированных радиацией лиц, продолжительность времени от начала воздействия и величина дозы облучения. Среди населения, подвергавшегося прямому облучению, основу структуры онкологической патологии составляли ЗНО органов пищеварения и органов дыхания, тогда как среди потомков второго и третьего поколений – рак молочной

железы, женских половых органов, лимфоидной и кровеносной тканей, глаза, головного мозга и других отделов ЦНС, а также костей и суставных хрящей [1-4].

Цель статьи – освещение роли ионизирующей радиации в онкогенезе.

Материалы и методы: Проведен анализ данных MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials для отбора и анализа релевантной информации за последние 10 лет по ключевым словам: «гамма-облучение», «спонтанный онкогенез», «профилактика онкогенеза».

Результаты:

Канцерогенность. Радиационно-индуцированный рак

Накопленный к настоящему времени огромный экспериментальный материал и клинические наблюдения показывают, что под влиянием ионизирующего излучения злокачественные новообразования могут возникать практически в любой ткани организма. Однако наиболее частыми следует считать злокачественные опухоли кожи и костей, эндокринно-зависимые опухоли (рак яичников, молочной, щитовидной и предстательной желез) и лейкозы [5].

Вероятность возникновения радиационно-индуцированных солидных опухолей и лейкозов определяется поглощенной дозой и рядом других факторов, например, генетическими конституционными особенностями, полом, возрастом и др. При этом иммунологические, гормональные, сосудистые и связанные с этим трофические и многие другие особенности, в сочетании с особенностями клеточно-кинетических параметров, могут решающим образом влиять на частоту возникновения опухолей [6-10]. До определенного времени рак рассматривался своего рода «генетической случайностью», возникающей в результате накопления случайных (стохастических) мутаций ДНК. Стохастические эффекты, которые в настоящее время в большей степени связывают с воздействием ионизирующей радиации, возникают в виде мутаций и затем экспрессируются как скрытые повреждения генома в конечные клинические проявления – онкологические, генетические патологии. Сегодня существует широкий консенсус в отношении того, что рак в целом является результатом как генетических, так и эпигенетических изменений. В нескольких исследованиях указано, что рак вызывается нарушением регуляции генома из-за сбоя механизмов, регулирующих антимутационную активность и предотвращающих эпигенетическую модификацию [11, 12]. Резкие изменения в метилировании ДНК часто встречаются при раке и рассматриваются как ранние события во многих случаях рака, а также, по-видимому, являются даже более частыми, чем генетические мутации [13-15]. Потеря метилирования по всему геному, особенно в повторяющихся элементах [16], способствует развитию новообразований желудочно-кишечного тракта и считается основным признаком рака [17, 18]. Было подсчитано, что более 300 генов и генных продуктов оказываются эпигенетически изменены при различных видах рака у человека [19]. Метаанализ измененных генов при колоректальном раке подтверждает их участие в онкогенезе [20].

Кроме того, была продемонстрирована роль гиперметилирования гена-супрессора опухоли при радиационно-индуцированном раке. Подавление генов-супрессоров было продемонстрировано в исследованиях на мышинных моделях радиационно-индуцированной

лимфомы, при опухолях легких у крыс и аденокарциноме легкого у рабочих российского плутониевого завода «Маяк» [21, 22]. Аберрантное гиперметилирование наблюдалось у значительной части пациентов с почечно-клеточным раком, проживающих в районах, загрязненных радиацией после аварии на Чернобыльской АЭС [23]; гиперметилирование ДНК генов-супрессоров опухолей было обнаружено у рабочих, подвергшихся воздействию радона на урановых шахтах [24].

Описанные выше результаты указывают на то, что радиационное воздействие, хотя обычно считается патогенным из-за повреждения ДНК, такого как делеции и точечные мутации [25], может также повышать риск развития рака из-за эпигенетических изменений, приводящих к увеличению геномной нестабильности и/или специфическому подавлению генов-супрессоров опухоли.

В настоящее время признано, что эпигенетические изменения, наряду с генетическими изменениями, вовлечены в иницирование и прогрессирование рака [26, 27]. Эпигенетические изменения также влияют на индивидуальную восприимчивость к радиационно-индуцированному раку. Установлено, что различия в чувствительности к радиации между отдельными лицами или группами лиц могут быть связаны с полом, возрастом при облучении, состоянием здоровья, генетическими и эпигенетическими изменениями, образом жизни и достигнутым возрастом [28].

В ряде работ показано, что эпигенетические регуляции лежат в основе радиационно-индуцированной нестабильности трансгенерационного генома [29-33], т.е. радиационно-индуцированные повреждения могут индуцировать геномную нестабильность. Характерно, что под воздействием малых доз ионизирующего излучения происходит клеточное тиражирование как первично индуцированных, так и отсроченных дисгенных эффектов, и возникает полигеномный дисбаланс в организме, дисфункция клеток, тканей и органов, что отражается на процессах дифференцировки, приводит к снижению биологической устойчивости организма и увеличивает риск возникновения стохастических заболеваний, в том числе ЗНО [34, 35]. На цитогенетическом уровне трансмиссивная хромосомная нестабильность передается через облученные половые клетки родителей в соматические клетки их потомков [36].

Наиболее релевантными радиационно-индуцированными изменениями являются: 1) радиационно-индуцированные эпигенетические эффекты, т.е. изменения в экспрессии генов, например, путем изменения структуры ДНК и хроматина без изменения последовательности ДНК; 2) нелинейные реакции, такие как нецелелевые эффекты, т.е. эффекты, наблюдаемые в клетках, непосредственно не подвергшихся воздействию радиации (побочные эффекты) или происходящие в геноме потомства облученных клеток или клеток-наблюдателей (геномная нестабильность), а также радиоадаптивная реакция. Все эти «нецелелевые эффекты» могут быть описаны как экспрессия между- или внутриклеточных сигнализаций и считаются особенно релевантными для клеточного ответа на низкие дозы облучения [8].

Молекулярный механизм радиационного канцерогенеза

Ионизирующее излучение способно вызывать широкий спектр изменений ДНК, включая повреждение оснований, повреждение сахарофосфатного остова, одноцепочечные разрывы, двуцепочечные разрывы, перекрестные связи ДНК-ДНК, ДНК-белок. Кластерные

повреждения ДНК, такие как сложные двуцепочечные разрывы и кластерные повреждения, не относящиеся к двуцепочечным разрывам, считаются наиболее биологически значимой формой радиационно-индуцированного повреждения ДНК [37-40]. Нерепарированные или неправильно репарированные повреждения ДНК вызывают изменения в последовательности ДНК, т.е. генетические мутации, которые, в свою очередь, считаются основными событиями, ведущим к вредным биологическим эффектам и приводящим, даже при низких дозах, к увеличению частоты ЗНО и наследственных заболеваний, естественным образом возникающих в популяции [41]. Наиболее частым следствием ошибочной репарации является потеря гетерозиготности, причем помимо гена, на участке которого произошел разрыв ДНК, гетерозиготность распространяется на проксимально и дистально лежащие гены. Ошибочная репарация приводит к делециям и реципрокным транслокациям. Их следствием является инактивация генов-супрессоров и протоонкогенов, приводящая к индукции ЗНО (лейкозов, лимфом и др.). Происходят изменения экспрессии генной сети TP53, при этом наиболее значимыми в качестве предикторов канцерогенеза являются гены *ST13*, *IER3*, *BRCA1*, *LRDD*, *MRAS* [8]. Также фиксируются структурно-функциональные нарушения генома иммунокомпетентных клеток: увеличение количества пролиферирующих клеток с маркером CD71 и клеток маркеров готовности к апоптозу CD95⁺ и CD16⁺ [42].

Основные механизмы радиационно-индуцированных генетических и эпигенетических изменений

Хорошо известно, что ионизирующая радиация может вызывать повреждения ДНК за счет прямого накопления энергии в ДНК, а также за счет косвенного действия активных химических частиц, образующихся вблизи ДНК [38]. Косвенное повреждение ДНК свободными радикалами воды является наиболее частым механизмом воздействия излучения с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ), тогда как прямое повреждение ДНК преобладает при излучении с высокой ЛПЭ. Эти радикалы образуются в результате радиолитического распада воды. В аэробных условиях эти свободные радикалы превращаются в активные формы кислорода (АФК); образуются также органические радикалы, создающие пероксильные радикалы и гидропероксиды [43]. Радиация может генерировать активные формы азота (АФА). Образуется оксид азота, который реагирует с супероксидным радикалом, образуя пероксинитрит [44]. Выход и пространственное распределение АФК и АФА модулируются качеством излучения, и их воздействие приводит к ряду изменений, включая разрывы ДНК, повреждение оснований и разрушение сахаров, которые, если их не устранить, могут привести к генетическим мутациям в выживших клетках. АФК могут генерироваться непосредственно под действием радиации и опосредованно – через повреждение митохондрий. Это приводит к активации сигнального пути, который поддерживает повышение уровня АФК за счет увеличения экспрессии оксидазы, тем самым создавая цикл высокого окислительного стресса, т.е. избытка АФК/АФА, который не компенсируется механизмами антиоксидантной защиты клеток [45].

Помимо мутагенного действия АФК и АФА, есть также доказательства фундаментальной роли, которую окислительный стресс играет в эпигенетических модификациях [46, 47]. Окислительный стресс может моди-

фицировать эпигеном посредством различных механизмов, наиболее важные из которых включают в себя окисление оснований ДНК и изменения в митохондриях, при этом основной мишенью являются сайты CpG, особенно в CpG-островках [48-50].

Обсуждение: Наибольшей угрозой здоровью детей, подвергшихся радиационному или радиационно-химическому воздействию или родившихся от облученных или подвергавшихся радиационно-химическому воздействию родителей, является риск развития стохастической патологии: генетических заболеваний, недифференцированной умственной отсталости, ЗНО, лейкозов и др. Согласно положениям международных организаций [10], теоретически эти эффекты могут быть вызваны воздействием любой величины. Стохастические эффекты, которые в настоящее время в большей степени связывают с воздействием ионизирующего облучения или ионизирующих излучений с другими – химическими, физическими, биологическими – агентами, возрождаются в виде различных мутаций. Они увеличивают вероятность проявления спонтанных мутаций, регистрируемых в естественных условиях, экспрессируя в скрытые повреждения генома, которые в конечном счете проявляются в виде, в онкологической или генетической патологии.

В результате взаимодействия ионизирующего излучения происходит повреждение клеток: непосредственное – в результате прямого повреждения ДНК и косвенное – посредством реакционноспособных видов кислорода (ROS). Образуются мутации всех типов – хромосомные и геномные, одно- и двухнитевые разрывы (или другие изменения) – и нарушения их репараций, которые могут привести к гибели клеток, хромосомной нестабильности, мутации и/или канцерогенезу.

В современной радиобиологии и радиационной медицине при изучении эффектов прямого действия радиации значительное место отводится исследованию динамики свободно-радикального окисления липидов как важных энергетических субстратов и их роли в развивающейся картине «нестабильности генома». Патологическое смещение равновесия «перекисное окисление / антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ) регистрируется у потомков облученных родителей как изменение на клеточном (хромосомные aberrации, мутации, ятрогенная гибель клетки и др.) и цитогенетическом уровне. Трансмиссионная хромосомная нестабильность передается через половые клетки родителей и проявляется в соматических клетках их потомков. Не обуславливая гибель клеток организма, ионизирующее излучение низкой интенсивности модифицирует клеточно-тканевые процессы и приводит к активации свободно-радикальных механизмов, увеличению частоты разрывов ДНК, ускорению старения, повышению апоптоза и компенсаторной пролиферации клеток.

Ответной реакцией организма является активация репаративных и компенсаторно-восстановительных процессов. Система репарации геномной ДНК, как механизм антимуtagenной защиты, обеспечивает восстановление нарушенных и/или утраченных цепочек ДНК, тем самым сохраняя стабильность генетического аппарата. Уровень такой защиты определяется генетическими особенностями (насколько эффективно генотип индивида или вида формирует противоопухолевую иммунную систему, систему репарации генома), а также интенсивностью окислительного стресса – соотношением и взаимосвязью системы ПОЛ-АОЗ.

Упомянутые факторы риска окружающей среды влияют на генетический аппарат, который отвечает за точность воспроизводства свойств и признаков в поколениях, а также выполняет роль регулятора всех протекающих в организме процессов. Усиление действия данных факторов обуславливает отмечаемую в настоящее время эскалацию мутаций, врожденных уродств, ЗНО. К числу наиболее важных факторов экологического риска относят загрязнения атмосферы и питьевой воды, которые вызывают канцерогенез, мутагенез, эмбрио- и гонадотропное воздействие физических и химических агентов, а также имеют отдаленные последствия.

Радиация, воздействуя независимо и в сочетании с другими экзо- и эндогенными факторами, повышает риск свободно-радикальных и геномных повреждений, поэтому потомки облученных родителей подвергаются высокому риску генетических последствий. Радиационно-индуцированные изменения в организме имеют фазный характер, поскольку на разных временных этапах (после облучения родителей) происходит активация или угнетение адаптационных и, что особенно важно, репаративных процессов. Следовательно, актуальность изучения зарождения и развития спонтанных ЗНО, индуцирования их у потомков облученных родителей становится одним из приоритетных направлений радиационной медицины, а профилактика этих индуцированных патологий превращается в первостепенную задачу не только радиобиологии и радиационной медицины, но и онкологии и педиатрии.

Заключение: Таким образом, радиационно-индуцированный окислительный стресс играет важную роль в формировании эпигенетического ландшафта всего генома [51], что является результатом перекрестной связи между метилированием ДНК и модификацией гистонов и некодирующих РНК (в частности микро-РНК) [52, 53]. По-видимому, генетические и эпигенетические механизмы имеют общее происхождение в радиационно-индуцированных АФК/АФА и также являются основой наблюдаемых нелинейных явлений. Канцерогенный эффект ионизирующего излучения реализуется через повреждающее воздействие на ДНК, прямое или опосредованное генерацией свободных радикалов (АФК/АФА).

В результате повреждений могут возникать как генетические, так и эпигенетические изменения, приводящие к изменению уровня экспрессии белков вследствие изменения метилирования остатков цитозина в ДНК, модификации гистонов и регуляции экспрессии микро-РНК [54]. В конечном счете, результаты обзора литературы (знания механизмов канцерогенеза) позволяют с позиции генетической и/или эпигенетической парадигмы применять стратегии первичной профилактики в области канцерогенеза, а также способствуют выявлению инновационных «информационных» терапевтических стратегий [55].

Список использованных источников:

1. Савилов Е.Д., Брико Н.И., Колесников С.И. Эпидемиологические аспекты экологических проблем современности // Гигиена и санитария. – 2020. – Т.99, №2. – С. 134-139 [Savilov E.D., Briko N.I., Kolesnikov S.I. Epidemiologicheskie aspekty ekologicheskikh problem sovremennosti // Gigena i sanitariya. – 2020. – Т.99, №2. – С. 134-139 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-2-134-139>
2. Апсаликов Б.А., Манамбаева З.А., Адылханов Т.А., Хамитова М.О., Омиртаев А.А. Молекулярно-генетические и радиационные факторы риска развития рака молочной железы

(обзор литературы) // Вестник КазНМУ. – 2016. – №1. – С. 215-219 [Apsalikov B.A., Manambaeva Z.A., Adylhanov T.A., Hamitova M.O., Omirtaev A.A. Molekulyarno-geneticheskie i radiatsionnye faktory riska razvitiya raka molochnoy zhelezy (obzor literatury) // Vestnik KazNMU. – 2016. – №1. – С. 215-219 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskie-i-radiatsionnye-faktory-riska-razvitiya-raka-molochnoy-zhelezy-obzor-literatury>

3. Калинин Д. Е., Карпов А. В., Тахауов Р. М., Самойлова Ю. А., Кострыкина Е. В. Исследование риска смерти от злокачественных новообразований у лиц, подвергавшихся долговременному профессиональному облучению // Сиб. Ж. Клин. Эксперим. Мед. – 2013. – Т. 28(2). – С. 108-114 [Kalinkin D. E., Karpov A. V., Tahauov R. M., Samojlova Yu. A., Kostrykina E. V. Issledovanie riska smerti ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy u lic, podvergavshisya dolgovremennomu professionalnomu oblucheniyu // Sib. Zh. Klin. Eksperim. Med. – 2013. – Т. 28(2). – С. 108-114 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-riska-smerti-ot-zlokachestvennykh-novoobrazovaniy-u-lits-podvergavshisya-dolgovremennomu-professionalnomu-oblucheniyu>

4. Масалимов Е.Т. Общая смертность экспонированного радиацией населения Восточно-Казахстанской области через 20 лет после закрытия Семипалатинского полигона // Известия вузов (Кыргызстан). – 2013. – Т.3. – С. 88-90 [Masalimov E.T. Obshchaya smertnost' eksponirovannogo radiatsiey naseleniya Vostochno-Kazahstanskoy oblasti cherez 20 let posle zakrytiya Semipalatinского poligona // Izvestiya vuzov (Kyrgyzstan). – 2013. – Т. 3. – С. 88-90 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25112932>

5. Окунев А.М., Копытова В.Н. Современные концепции действия малых доз ионизирующего излучения на животных и человека // Вестник Гос. Аграр. Унив-та Сев. Зуралья. – 2014. – Т. 26(3). – С. 36-41 [Okunev A.M., Kopytova V.N. Sovremennye konceptii dejstviya malyh doz ioniziruyushchego izlucheniya na zhivotnyh i cheloveka // Vestnik Gos. Agrar. Univ-ta Sev. Zauralya. – 2014. – Т. 26(3). – С. 36-41 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22825991>

6. Шабдарбаева Д.М., Узбекова Д.Е., Раханская Е.В., Нуранбаева А.С., Серкиз О.А., Капезов Н.А. Иммунный статус лиц, подвергавшихся радиационному воздействию (литературный обзор) // Int. Sci. Pract. Conf. "World Science". – 2016. – Т. 3(6). – С. 57-60 [Shabdarbaeva D.M., Uzbekova D.E., Rahanskaya E.V., Nurambaeva A.S., Serkiz O.A., Kapezov N.A. Immunnyy status lic, podvergavshisya radiatsionnomu vozdeystviyu (literaturny obzor) // Int. Sci. Pract. Conf. "World Science". – 2016. – Т. 3(6). – С. 57-60 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/immunnyy-status-lits-podvergavshisya-radiatsionnomu-vozdeystviyu-literaturny-obzor>

7. Соснина С.Ф., Сокольников М.Э. Наследуемые эффекты у потомков, связанные с вредным воздействием на родителей (обзор литературы) // Радиационная Гигиена. – 2019. – Т. 3(9). – С. 84-95 [Sosnina S.F., Sokol'nikov M.E. Nasleduemyye efekty u potomkov, svyazannyye s vrednym vozdeystviem na roditelej (obzor literatury) // Radiac. Gigiena. – 2019. – Т. 3(9). – С. 84-95 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2019-12-3-84-95>

8. Балева Л.С., Сипягина А.Е. Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей – актуальная проблема современности // Росс. Вестник Перинатол. Педиатр. – 2019. – Т.64(1). – С. 7-14 [Baleva L.S., Sipyagina A.E. Prediktory riska formirovaniya radiatsionno-inducirovannykh stohasticheskikh zaboolevaniy v pokoleniyah detej iz semej obluchennykh roditelej – aktual'naya problema sovremennosti // Ross. Vestnik Perinatol. Pediatr. – 2019. – Т.64(1). – С. 7-14 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/prediktory-riska-formirovaniya-radiatsionno-inducirovannykh-stohasticheskikh-zaboolevaniy-v-pokoleniyah-detey-iz-semey-obluchennykh>

9. Schubauer-Berigan M.K., Daniels R.D., Bertke S.J., Tseng C.-Y., Richardson D.B. Cancer Mortality through 2005 among a Pooled Cohort of U.S. Nuclear Workers Exposed to External Ionizing Radiation // Radiat. Res. – 2015. – Vol. 183(6). – P. 620-631. <https://doi.org/10.1166/RR13988.1>

10. Yoshida K., French B., Yoshida N., Hida A., Ohishi W., Kusunoki Y. Radiation exposure and longitudinal changes in peripheral monocytes over 50 years: the Adult Health Study of atomic-bomb survivors // Br. J. Hematol. – 2019. – Vol. 185. – P. 107-115. <https://doi.org/10.1111/bjh.15750>

11. Timp W., Feinberg A.P. Cancer as a dysregulated epigenome allowing cellular growth advantage at the expense of the host // Nat. Rare Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 497-510. <https://doi.org/10.1038/nrc3486>

12. Kim J.G., Park M.T., Heo K., Yang K.M., Yi J.M. Epigenetics Meets Radiation Biology as a New Approach in Cancer Treatment // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14. – P. 15059-15073. <https://doi.org/10.3390/ijms140715059>

13. Hughes L.A.E., Simons C.C.J.M., van den Brandt P.A., van Engeland M., Weijnenberg M.P. Lifestyle, Diet, and Colorectal Cancer Risk According to (Epi)genetic Instability: Current Evidence and Future Directions of Molecular Pathological Epidemiology // *Curr. Colorect. Cancer Rep.* – 2017. – Vol. 13. – P. 455-469. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11888-017-0395-0>
14. Apprey V., Wang S., Tang W., Kittles R., Ittmann M., Kwabi B. Association of Genetic Ancestry With DNA Methylation Changes in Prostate Cancer Disparity // *Anticancer Res.* – 2019. – Vol. 39. – P. 5861-5866. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.13790>
15. Schmid T.E., Brinkworth M.H. Responses to genotoxicity in mouse testicular germ cells and epididymal spermatozoa are affected by increased age // *Toxicol. Lett.* – 2019. – Vol. 310. – P. 1-6. <http://ray.yorksj.ac.uk/id/eprint/3810/>
16. Erichsen L., Beermann A., Arauzo-Bravo M.J., Hassan M., Dkhal M.A. Genome-wide hypomethylation of LINE-1 and Alu retroelements in cell-free DNA of blood is an epigenetic biomarker of human aging // *Saudi J. Biol. Sci.* – 2018. – Vol. 25(6). – P. 1220-1226. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.02.005>
17. Han J., Chen M., Fang Q., Zhang Y., Wang Y., Esma J., Qiao H. Prediction of the Prognosis Based on Chromosomal Instability-Related DNA Methylation Patterns of ELOVL2 and UBAC2 in PTCs // *Mol. Ther. Nucleic Acids.* – 2019. – Vol. 18. – P. 650-660. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.09.027>
18. Sarni D., Kerem B. Oncogene-Induced Replication Stress Drives Genome Instability and Tumorigenesis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18(7). – P. 1339. <https://doi.org/10.3390/ijms18071339>
19. Hergalant S., Saurel C., Divoux M., Rech F., Pouget C., Godfraind C. Correlation between DNA Methylation and Cell Proliferation Identifies New Candidate Predictive Markers in Meningioma // *Cancers.* – 2022. – Vol. 14. – P. 6227-6249. <https://doi.org/10.3390/cancers14246227>
20. Durso D.F., Bacalini M.G., Fariado Valle I., Pirazzini C., Bonafe M., Castellani G., Caetano Faria A.M., Franceschi C., Garagnani P., Nardini C. Aberrant methylation patterns in colorectal cancer: A meta-analysis // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – P. 12820-12830. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14590>
21. Mutize T., Mkandla Z., Nkambule B.B. Global and gene-specific DNA methylation in adult type 2 diabetic individuals: a protocol for a systematic review // *Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 7. – P. 46. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0708-7>
22. Silva I.R., Ramos M.C.A.S., Arantes L.M.R.B., Lengert A.V.H., Oliveira M.A., Cury F.P., Martins Pereira G., Santos A.G., Barbosa F. Jr. Evaluation of DNA Methylation Changes and Micronuclei in Workers Exposed to a Construction Environment // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16(6). – P. 902. <https://doi.org/10.3390/ijerph16060902>
23. Jargin S.V. Renal Cell Carcinoma after Chernobyl: on the Role of Radiation vs. Late Detection // *Pathol. Oncol. Res.* – 2015. – Vol. 21. – P. 845-846. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9787-5>
24. Lee Y., Kim Y.J., Choi Y.J., Lee J.W., Lee S., Cho Y.H. Radiation-induced changes in DNA methylation and their relationship to chromosome aberrations in nuclear power plant workers // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2015. – Vol. 91(2). – P. 142-149 <https://doi.org/10.3109/09553002.2015.969847>
25. Mukherjee D., Coates P.J., Lorimore S.A., Wright E.G. Responses to ionizing radiation mediated by inflammatory mechanisms // *J. Pathol.* – 2013. – Vol. 232 (3). – P. 283-291. <https://doi.org/10.1002/path.4299>
26. Madakashira B.P., Sadler K.C. DNA Methylation, Nuclear Organization, and Cancer // *Front. Genet. Sec. Epigenom. Epigenet.* – 2017. – Vol. 8. – P. 76. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00076>
27. Rauen K.A., Schoyer L., Schill L., Stronach B., Albeck J., Andresen B.S., Cavé H., Ellis M., Fruchtmann S.M. Proceedings of the fifth international RASopathies symposium: When development and cancer intersect // *AJMJ.* – 2018. – Vol. 176 (12). – P. 2924-2929. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40632>
28. Seibold P., Auvinen A., Averbek D., Bourguignon M., Hartikainen J.M., Hoeschen C., Laurent O., Noël G., Sabatier L., Salomaa S., Blettner M. Clinical and epidemiological observations on individual radiation sensitivity // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2020. – Vol. 96. – P. 324-339. <https://www.tandfonline.com/irab20>
29. Miousse I.R., Chang J., Shao L., Pathak R., Nzabarushimana É., Kutanzi K.R., Landes R.D., Tackett A.J., Hauer-Jensen M., Zhou D. Inter-Strain Differences in LINE-1 DNA Methylation in the Mouse Hematopoietic System in Response to Ionizing Radiation // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18(7). – P. 1430. <https://doi.org/10.3390/ijms18071430>
30. Miousse I.R., Chalbot M.C., Lumen A., Ferguson A., Kavouras L.G., Koturbash I. Response of a transposable element to environmental stressors // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* – 2015. – Vol. 765. – P. 19-39. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.05.003>
31. Merrifield M., Kovalchuk O. Epigenetics in radiation biology: a new research frontier // *Front. Genet.* – 2013. – Vol. 4. – P. 40. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00040>
32. Miousse I.R., Kutanzi K.R., Koturbash I. Effects of ionizing radiation on DNA methylation: from experimental biology to clinical applications // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2017. – Vol. 93(5). – P. 457-469. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1287454>
33. Koturbash I., Fry M. Award Lecture: When DNA is actually not a Target: Radiation Epigenetics as a Tool to Understand and Control Cellular Response to Ionizing Radiation // *Radiat. Res.* – 2018. – Vol. 190. – P. 5-11. <https://doi.org/10.1667/RR15027.1>
34. Ослина Д.С., Рыбкина В.Л., Азизова Т.В. Передача радиационно-индуцированной геномной нестабильности от облученных родителей потомкам // *Мед. Радиол. Радиаци. Безопт.* – 2022. – Т. 67(4). – С. 10-18 [Oslina D.S., Rybkina V.L., Azizova T.V. Peredacha radiacionno-inducirovannoj genomnoj nestabil'nosti ot obluchennyh roditelej potomkam // *Med. Radiol. Radiac. Bezop-t'.* – 2022. – Т. 67(4). – С. 10-18 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-4-10-18>
35. Nomura T., Baleva L.S., Ryo H., Adachi S., Sipyagina A.E., Kazakhan N.M. Transgenerational effects of radiation on cancer and other disorders in mice and humans // *J. Radiat. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 8 (3). – P. 123-134. https://doi.org/10.4103/jrcr.jrcr_30_17
36. Рябченко Н.Н. Радиационно-индуцированная нестабильность генома человека // *Пробл. Радиаци. Мед. Радиобиол.* – 2014. – Т. 19. – С. 48-58 [Ryabchenko N.N. Radiacionno-inducirovannaya nestabil'nost' genoma cheloveka // *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* – 2014. – Т. 19. – С. 48-58 (in Russ.)]. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Pmtr_2014_19_7
37. Ravanat J.-L., Breton J., Douki T., Gasparutto D., Grand A., Rachidi W. Radiation-mediated formation of complex DNA damage: a chemical aspect overview // *Br. J. Radiol.* – 2014. – Vol. 87. – P. 1035. <https://doi.org/10.1259/bjr.20130715>
38. Lomax M.E., Folkes L.K., O'Neill P. Biological Consequences of Radiation-induced DNA Damage: Relevance to Radiotherapy // *Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 25(10). – P. 578-585. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2013.06.007>
39. Baiocco G., Bartzsch S., Conte V. A matter of space: how the spatial heterogeneity in energy deposition determines the biological outcome of radiation exposure // *Radiat. Environ. Biophys.* – 2022. – Vol. 61. – P. 545-559. <https://doi.org/10.1007/s00411-022-00989-z>
40. Hagiwara Y., Oike T., Niimi A., Yamauchi M., Sato H., Limsirichaikul S., Held K.D., Nakano T., Shibata A. Clustered DNA double-strand break formation and the repair pathway following heavy-ion irradiation // *J. Radiat. Res.* – 2019. – Vol. 60(1). – P. 69-79. <https://doi.org/10.1093/jrr/rry096>
41. Dauer L.T., Ainsbury E.A., Dynlacht J., Hoel D., Klein B.E.K., Mayer D. Guidance on radiation dose limits for the lens of the eye: an overview of the recommendations in NCRP Commentary No. 26 // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2016. – Vol. 93(10). – P. 11015-11023. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1304669>
42. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н., Карахан Н.М., Егорова Н.И., Землянская З.К. Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различных уровней радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС // *Росс. Вестник Перинатол. Педиатр.* – 2015. – Т. 60(3). – С. 81-88 [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N., Karahan N.M., Egorova N.I., Zemlyanskaya Z.K. Immunologicheskie osobennosti narushenij u detej, prozhivayushchih v regionah s razlichnyh urovnej radionuklidnogo zagryazneniya posle avarii na Chernobyl'skoj AES // *Ross. Vestnik Perinatol. Pediatr.* – 2015. – Т. 60(3). – С. 81-88 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-osobennosti-narusheniy-u-detey-prozhivayushchih-v-regionah-s-razlichnym-urovnyem-radionuklidnogo-zagryazneniya-posle>
43. Averbek D., Rodriguez-Lafresse C. Role of Mitochondria in Radiation Responses: Epigenetic, Metabolic, and Signaling Impacts // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22(20). – P. 11047. <https://doi.org/10.3390/ijms222011047>
44. Tharmalingam S., Sretharan S., Kulesza A.V., Boreham D.R., Tai T.C. Low-Dose ionizing Radiation Exposure, Oxidative Stress and Epigenetic Programming of Health and Disease // *Radiat. Res.* – 2017. – Vol. 188. – P. 525-528. <https://doi.org/10.1667/RR14587.1>
45. Shrishrimal S., Kosmacek E.A., Oberley-Deegan R.E. Reactive Oxygen Species Drive Epigenetic Changes in Radiation-Induced Fibrosis // *Oxid. Med. Cell. Longe.* – 2019. – Vol. 6. – P. 356-361. <https://doi.org/10.1155/2019/4278658>

46. García-Guede Á., Vera O., Ibáñez-de-Caceres I. When Oxidative Stress Meets Epigenetics: Implications in Cancer Development // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9(6). – P. 468. <https://doi.org/10.3390/antiox9060468>
47. Klauinig J.E. Oxidative Stress, and Cancer // *Curr. Pharm. Des.* – 2018. – Vol. 24(40). – P. 4771-4778(8). <https://doi.org/10.2174/1381612825666190215121712>
48. Гончарова Т.Г., Кайдарова Д.Р., Кадырбаева Р.Е., Оразгалиева М.Г., Адилбай Д.Г., Cheishvili D., Vaisheva F., Szyf M. Разработка метода ранней диагностики рака легких на основе метилирования клеток мононуклеарной фракции крови // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2020. – №3 (57) – С. 13-20 [Goncharova T.G., Kaidarova D.R., Kadyrbaeva R.E., Orazgaliyeva M.G., Adilbaj D.G., Cheishvili D., Vaisheva F., Szyf M. Razrabotka metoda rannej diagnostiki raka legkih na osnove metilirovaniya kletok mononuklearnoj frakcii krovi // *Onkologiya i radiologiya Kazakhstan*, 2020. – №3 (57) – S. 13-20 (in Russ.)]. https://oncojournal.kz/docs/2020-god-vypusk-57-nomer-3_15-22.pdf
49. Kadyrbaeva R., Askandirova A., Omarbayeva N., Adylbai D., Goncharova T., Orazgaliyeva M. Epigenetic research in diagnosis and treatment of lung cancer. Literature review // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2020. – №3 (57). – С. 44-47. https://oncojournal.kz/docs/2020-god-vypusk-57-nomer-3_46-49.pdf
50. Гончарова Т.Г., Омарбаева Н.А., Кайдарова Д.Р., Оразгалиева М.Г., Малышева Л.А. Особенности метилирования CpG-сайтов некоторых генов Т-лимфоцитов периферической крови пациентов с раком молочной железы до и после лечения // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2023. – Т. 10, №2. – С. 90-99 [Goncharova T.G., Omarbaeva N.A., Kaidarova D.R., Orazgaliyeva M.G., Malysheva L.A. Osobennosti metilirovaniya CpG-sajtov nekotoryx genov T-limfocitov perifericheskoj krovi pacientov s rakom molochnoj zhelezy do i posle lecheniya // *Uspexi molekulyarnoj onkologii*. – 2023. – Т. 10, №2. – S. 90-99 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-2-90-99>
51. Kietzmann T., Petry A., Shvetsova A., Gerhold J.M., Gorlach A. The epigenetic landscape related to reactive oxygen species formation in the cardiovascular system // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174. – P. 1533-1554. <https://doi.org/10.1111/bph.13792>
52. Wang S., Wu W., Claret F.X. Mutual regulation of microRNAs and DNA methylation in human cancers // *Epigenetics*. – 2017. – Vol. 12. – P. 187-197. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1273308>
53. Huan T., Mendelson M., Jochanes R., Yao C., Liu C., Song C., Bhattacharya A., Rong J., Tanriverdi K., Keefe J. Epigenome-wide association study of DNA methylation and microRNA expression highlights novel pathways for human complex traits // *Epigenetics*. – 2020. – Vol. 15. – P. 183-198. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1640547>
54. Adewoye A., Lindsay S., Dubrova Y. The genome-wide effects of ionizing radiation on mutation induction in the mammalian germline // *Nat. Comm.* – 2015. – Vol. 6. – P. 6684. <https://doi.org/10.1038/ncomms7684>
55. Chen D., Jin C. Histone variants in environmental – stress-induced DNA damage repair // *Mutat. Res.* – 2019. – Vol. 780. – P. 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.11.002>

АНДАТПА

ИОНДАУШЫ СӘУЛЕЛЕНУДІҢ КАНЦЕРОГЕНДІЛІГІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Е.М. Изтлеуов¹, М.К. Изтлеуов¹, А.Е. Елубаева¹, А.Б. Туляева¹, Н.А. Абеннова¹

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: ДДҮ деректері бойынша халық өлімінің құрылымында қатерлі ісіктердің (МНТ) үлесі екінші орында. Оның себебі – организмге тікелей канцерогенді әсер ететін және қорғаныс механизмдерін басатын техногендік факторлардың әсерінің үнемі артуы. Қатерлі ісіктің дамуында иондаушы сәулелер ерекше рөл атқарады. Ол өнеркәсіпте, ауыл шаруашылығында, медицинада және ғылыми зерттеулерде, заманауи денсаулық сақтауда диагностикалық құрал ретінде, сондай-ақ қатерлі ісіктерді емдеуге арналған сәулелік терапияда қолданылады. Радиациялық әсердің салдары денеге тікелей әсер етудің нәтижесі ғана емес, сонымен бірге ата-аналар мен ата-әжелер ұрпақтары арқылы кейінге қалдырылады. Радиобиологиялық гипотезаға сәйкес, сәулеленудің кез келген деңгейі, қаншалықты аз болса да, ұзақ мерзімді салдарлардың, соның ішінде қатерлі ісіктің, зардап шеккен адамдарда және олардың алғашқы екі ұрпақтарының ұрпақтарында қауіп төндіреді. Яғни, радиация әсерінің салдары қатерлі ісік болуы мүмкін. Иондаушы сәулеленудің төмен дозаларының биологиялық әсерінің әртүрлі теорияларының болуына қарамастан, авторлардың көпшілігі генетикалық әсерлердің көрінісінде ДНҚ-ның зақымдалуына бірінші кезектегі мән береді (табалдырықсыз мутациялық әрекет тұжырымдамасы).

Зерттеудің мақсаты – ісік пайда болудағы иондаушы сәулеленудің ролін көрсету.

Әдістері: MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane бақыланатын сынақтардың орталық тізілімінің деректеріне талдау «гамма-сәулелену», «стихиялы онкогенез», «онкогенездің алдын алу» кілт сөздерін пайдалана отырып, соңғы 10 жылдағы сәйкес ақпаратты таңдау және талдау үшін жүргізілді.

Нәтижелер: радиациялық әсер эпигенетикалық өзгерістерге байланысты қатерлі ісіктің даму қаупін арттыруы мүмкін, бұл геномдық тұрақсыздықтың (G1) жосарылауына және/немесе ісік супрессоры гендерінің спецификалық басылуына әкеледі. TP53 гендік желісінің экспрессиясында өзгерістер орын алады; канцерогенездің болжаушылары ретінде ең маңызды гендер ST13, IER3, BRCA1, LRDD, MRAS болып табылады. Эпигенетикалық өзгерістер әсеке адамның радиациядан туындаған ісікке бейімділігіне де әсер етеді. ROS және AFN мутагендік әсерлерінен басқа, тотығу стрессінің эпигенетикалық модификацияларда іргелі рөл атқаратыны туралы дәлелдер де бар.

Қорытынды: Сәулелену әсерінің нәтижесінде генетикалық және эпигенетикалық өзгерістерді тудыратын зақымданулар пайда болады, бұл ДНҚ-дағы цитозин қалдықтарының метилденуінің өзгеруіне, гистондардың модификациясына және микроРНҚ экспрессиясының реттелуіне байланысты белок экспрессиясының деңгейінің өзгеруіне әкеледі.

Түйінді сөздер: гамма-сәулелену, спонтанды онкогенез, онкогенездің алдын алу.

ABSTRACT

CARCINOGENICITY OF IONIZING RADIATION: A LITERATURE REVIEW

Y.M. Iztleuov¹, M.K. Iztleuov¹, A.E. Elubaeva¹, A.B. Tulyayeva¹, N.A. Abenova¹

¹«Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» NJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

Relevance: According to WHO, malignant neoplasms rank second in population mortality structure due to a constantly increasing influence of technogenic factors that have a direct carcinogenic effect on the body and suppress defense mechanisms. Ionizing radiation plays a special role in the development of cancer. It is used in industry, agriculture, medicine, and scientific research as a diagnostic tool in modern healthcare and radiation therapy for cancer treatment. The consequences of radiation influence are not only the result of a direct effect on the body but also a delayed one through generations of parents and grandparents. According to the radiobiological hypothesis, any level of radiation, no matter how small,

poses a risk of long-term consequences, including cancer, in exposed people and their descendants of the first two generations. That is, cancerous tumors are likely consequences of the influence of radiation. Despite various theories of the biological effect of low doses of ionizing radiation, most authors attach primary importance to DNA damage in the manifestation of genetic effects (the concept of non-threshold mutational action).

The study aimed to highlight the role of ionizing radiation in tumorigenesis.

Methods: Data from MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials was analyzed to select and analyze relevant information over the past 10 years using the keywords: gamma irradiation, spontaneous oncogenesis, prevention of oncogenesis.

Results: Radiation exposure may increase the risk of cancer development due to epigenetic changes leading to increased genomic instability (GI) and/or specific suppression of tumor suppressor genes. Changes in the TP53 gene network expression occur; the most significant genes as predictors of carcinogenesis are ST13, IER3, BRCA1, LRDD, and MRAS. Epigenetic changes also influence individual susceptibility to radiation-induced cancer. In addition to the mutagenic effects of ROS and AFN, there is also evidence that oxidative stress plays a fundamental role in epigenetic modifications.

Conclusion: As a result of radiation exposure, damage occurs that causes genetic and epigenetic changes, leading to changes in the level of protein expression due to changes in the methylation of cytosine residues in DNA, modification of histones, and regulation of microRNA expression.

Keywords: gamma irradiation, spontaneous oncogenesis, prevention of oncogenesis.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках научного проекта с грантовым финансированием Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан «AP19678225 Профилактика спонтанного онкогенеза у первого поколения крыс, родители которого подвергались воздействию гамма-облучения и хрома (эксперимент)». Номер госрегистрации 0123PK00613.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Изтлеуов Е.М.; научный дизайн – Изтлеуов М.К.; исполнение заявленного научного исследования – Елубаева А.Е., Туляева А.Б.; интерпретация заявленного научного исследования – Изтлеуов Е.М., Абенова Н.А.; создание научной статьи – Изтлеуов Е.М., Изтлеуов М.К.

Сведения об авторах:

Изтлеуов Е.М. (корреспондирующий автор) – к.м.н., руководитель кафедры радиологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77756988866, e-mail: ermar80@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5303-8593;

Изтлеуов М.К. – д.м.н., профессор кафедры ЕНД НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77073318333, e-mail: izmarat@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-5857-6131;

Елубаева А.Е. – магистр, доцент кафедры радиологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77052885862, e-mail: elubaeva_zkgmu@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6639-1671;

Туляева А.Б. – PhD, ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77016599861, e-mail: dekart_85@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9819-1105;

Абенова Н.А. – к.м.н., проректор по учебно-воспитательной работе НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77015500410, e-mail: nurgul_abenova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0395-9025.

Адрес для корреспонденции: Изтлеуов Е.М., НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», улица Маресьева 68, Актобе 030000, Республика Казахстан.