

О.В. Будгакова*, Г.А. Токсобаева, А.А. Арипова, А.Ж. Каусбекова,
А.А. Кусаинова, Р.И. Берсимбай

Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Нур-Султан, Казахстан

*Автор для корреспонденции: ya.summer13@yandex.kz

Роль митохондрий в молекулярных и клеточных эффектах радона

Аннотация. Митохондрии являются уникальными органоидами клетки, обладающими собственной митохондриальной ДНК и вовлеченными в регуляцию множества процессов, таких как выживание клеток, апоптоз и клеточный метаболизм. Давно известно, что митохондрии играют ведущую роль в механизме злокачественной трансформации при развитии многих неоплазий. Радон, представляющий собой радиоактивный инертный газ, признан канцерогеном и по данным Всемирной Организации Здравоохранения является второй после курения причиной развития рака легкого. Радон содержится в почве, воде и воздухе в различных концентрациях. Радон мигрирует из почвы и горных пород в окружающий воздух, в результате чего накапливается в плохо вентилируемых или закрытых помещениях. Такие области представляют собой первичную среду, в которой люди подвергаются радиоактивному излучению радона. Радон проникает через трещины в земной коре и накапливается в нижних слоях атмосферы. Повышение концентрации радона в воздухе наблюдается в регионах, богатых урановыми месторождениями, а также вблизи урановых рудников. Однако на данный момент механизмы злокачественной трансформации, индуцированные радоном, все еще остаются не вполне ясными. В этом обзоре мы впервые рассматриваем наиболее современное понимание роли митохондрий в молекулярных и клеточных эффектах ионизирующего излучения, в том числе радона. Подобного рода знания могут иметь большое значение для повышения противоопухолевой эффективности лучевой терапии, а также для уменьшения повреждения здоровых клеток, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения и защиты населения, проживающего на территории, потенциально опасной по радонопроявлению.

Ключевые слова: радон, митохондриальная ДНК, молекулярные эффекты радона, клеточные эффекты радона.

DOI: 10.32523/2616-7034-2021-135-2-71-85

Введение

Как правило, под молекулярными эффектами радиационного воздействия на клетки млекопитающих в первую очередь подразумевается повреждение ядерной ДНК. Однако все больше данных на сегодняшний день свидетельствуют о том, что повреждением геномной ДНК невозможно объяснить очень многие процессы, происходящие в клетках при воздействии ионизирующего облучения.

Еще одним источником ДНК в клетке млекопитающих являются митохондрии. Митохондрии представляют собой уникальные органеллы, вовлеченные во множество жизненно важных процессов, осуществляемых в эукариотической клетке. Эти двухмембранные органеллы являются единственным источником энергии в клетке, играют ключевую роль в программируемой клеточной гибели, старении и патогенезе целого ряда заболеваний. Митохондрии - это органеллы, присущие всем эукариотическим клеткам, основной функцией которых является синтез АТФ для обеспечения всех процессов жизнедеятельности клетки. Однако роль митохондрий гораздо шире, чем «генератор энергии»: при осуществлении окислительного фосфорилирования митохондрии также способствуют образованию активных форм кислорода (АФК), регулируют гомеостаз кальция в клетке, принимают участие в терморегуляции и даже решают судьбу клетки, выступая в качестве ключевых регуляторов

апоптоза. Кроме того, они участвуют в антибактериальных, противовирусных и стрессовых реакциях на гипоксию и повреждение тканей [1]. with TBSV virus-specific polyclonal antibodies.

Считается, что митохондрии возникли из альфа-протеобактерии, захваченной эукариотическим предшественником. Хотя митохондрии млекопитающих сохранили некоторые бактериальные особенности, только небольшой процент митохондрий человека получен из исходного эндосимбионта. В то же время данные органеллы восприимчивы к противомикробным препаратам: например, тетрациклины могут блокировать происходящий в митохондриях процесс трансляции.

Помимо многообразия и сложности выполняемых ими функций следует отметить то, что митохондрии стоят особняком среди прочих клеточных органелл ввиду наличия собственного генетического материала - митохондриальной ДНК (мтДНК). Наш митохондриальный геном уникален и имеет исключительно материнское происхождение, т.к. у многих видов, включая *Homo sapiens*, отцовская мтДНК активно разрушается сразу после оплодотворения. мтДНК человека представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу, состоящую из 16 569 пар оснований и содержащую 37 генов, кодирующих две рРНК, 22 тРНК и 13 полипептидов [2]. Полипептиды, кодируемые мтДНК, являются субъединицами ферментных комплексов окислительной системы фосфорилирования.

Работа митохондриального генома в значительной степени подчинена ядерному контролю. Однако, как показывают результаты последних исследований, митохондрии в свою очередь могут регулировать экспрессию митохондриальных генов ядерной локализации. С этой целью используются особые белки так называемого ретроградного транспорта, у млекопитающих это белок GPS2 (англ. G protein pathway suppressor 2), которые могут проникать из митохондрий в ядро и изменять экспрессию генов преимущественно митохондриального происхождения, а также некоторых генов, принимающих участие в клеточном ответе на стресс [3]. Если GPS2 не может попасть в ядро, в отсутствие GPS2 белка промоторы его генов-мишеней блокируются за счет триметилирования по девятому остатку лизина гистона H3, что способствует созданию зоны гетерохроматина и ингибированию транскрипции. В результате деполяризации митохондриальной мембраны, возникающей при стрессовых условиях, белок GPS2 перемещается из митохондрий в ядро, где элиминирует репрессивную эпигенетическую метку, активируя тем самым транскрипцию соответствующих генов [3].

Структура и генная организация мтДНК очень консервативна среди млекопитающих. Поскольку мтДНК является относительно небольшой молекулой, она была излюбленной мишенью ранних проектов по секвенированию генома, и нуклеотидная последовательность мтДНК человека была первой зарегистрированной полной последовательностью митохондриального генома. Комплементарные цепи в мтДНК значительно различаются по удельной плотности в градиенте хлорида цезия, поскольку содержат неодинаковое количество пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. При этом цепь, в которой содержится большее количество пуриновых нуклеотидов, называется «тяжелой» цепью (H-цепь). «Легкая» цепь состоит преимущественно из пиримидиновых нуклеотидов (L-цепь). L- цепь кодирует восемь тРНК и один полипептид, а H-цепь представлена генами двух рРНК, 14 тРНК и 12 полипептидов [2]. мтДНК млекопитающих очень компактно организована, некоторые гены в ней перекрываются, интроны отсутствуют, за исключением одного регуляторного региона, спейсеры тоже, как правило, отсутствуют или представлены короткими последовательностями длиной в несколько пар оснований.

После секвенирования мтДНК, при сравнении полученных результатов с последовательностями митохондриальных белков, были выявлены отклонения от стандартного генетического кода. Так, кодон ATA кодирует в митохондриальном геноме метионин (вместо изолейцина в ядерной ДНК), кодоны AGA и AGG служат стоп-кодонами (в ядерной ДНК эти же кодоны кодируют аминокислоту аргинин), кодон TGA соответствует триптофану, а не является

как в геномной ДНК терминирующим кодоном [2]. Еще одной удивительной особенностью митохондриальной генетической системы является использование упрощенного механизма кодирования, позволяющего осуществлять трансляцию с использованием меньшего количества тРНК. мтДНК позвоночных содержит короткую трехцепочечную структуру, называемую D-петлей, в которой небольшой участок РНК, комплементарный L- цепи, вытесняет исходную комплементарную H-цепь с образованием петлеобразной структуры. Этот район содержит участки, отвечающие за процессы инициации репликации и транскрипции: точку инициации репликации (Он), промотор легкой цепи (ITL) и два промотора тяжелой цепи - ITN1, ITN2. Как показывают многочисленные исследования, данный регион характеризуется высокой частотой мутаций, которые ассоциированы с развитием злокачественных неоплазий [4,5].

Большое количество данных говорит о возможности воздействия ионизирующего излучения не только непосредственно на ядро клетки, но и на клеточные органеллы [6]. Было показано, что при воздействии ионизирующего излучения на митохондрии наблюдаются эффекты на различных уровнях, начиная от мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК) до развития окислительного стресса, изменения метаболизма клетки и программируемой клеточной гибели [6]. Одним из основных источников природного излучения является продукт распада урана, химически инертный радиоактивный газ - радон. Было установлено, что радон является второй после курения причиной развития рака легкого [7]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) эпидемиологические исследования предоставили убедительные доказательства связи между облучением радоном внутри помещений и раком легкого даже при относительно низком уровне радона, обычно встречающимся в жилых домах [8]. Высокие уровни радона наблюдаются в северных и восточных районах Казахстана из-за естественных источников радиации и длительной, крупномасштабной добычи урана [9]. На данный момент появляется все больше данных о том, что в молекулярных механизмах радон-индуцированного рака легкого лежат динамические изменения именно в митохондриях [10-14].

В этом обзоре мы раскрываем современное понимание роли митохондрий в молекулярных и клеточных эффектах ионизирующего излучения, в том числе радона. Подобного рода знания могут иметь большое значение для повышения противоопухолевой эффективности лучевой терапии, а также для уменьшения повреждения здоровых клеток, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения и защиты населения, проживающего на территории потенциально опасной по радонопроявлению.

1. Воздействие ионизирующей радиации на митохондриальную ДНК

Генетическая изменчивость мтДНК используется для оценки индивидуальной чувствительности к ионизирующему излучению. Давно известно, что у пациентов, получающих лучевую терапию, наблюдается высокий уровень точечных мутаций и делеции в мтДНК по сравнению с контрольной группой [15]. Кроме того, было показано, что высокий уровень мутаций в мтДНК был ассоциирован с осложнениями после лучевой терапии. Тогда как пациенты с отсутствием или минимальными фиброзными реакциями имели низкий уровень мутаций в мтДНК [16]. В 2011 году Schilling-Toth и колл. продемонстрировали дозозависимый радиационный эффект частоты делеции, известной как Δ мтДНК⁴⁹⁷⁷ или «область общей делеции» (анг. common deletion), представляющей собой участок мтДНК с 8470 по 13446 нуклеотид и связанной с рядом патологий и старением [17]. Yong Chen и др. показали, что при облучении тяжелыми ионами углерода клеток линии HeLa наблюдались не только делеции Δ мтДНК⁴⁹⁷⁷, но и множественные точечные мутации в области D -петли, так называемом D310 регионе [18].

Интересным является тот факт, что ионизирующее излучение способствует не только возникновению мутаций, но и увеличению числа копий мтДНК в различных типах клеток. Так,

Murphy и колл. показали почти двухкратное увеличение числа копий мтДНК при воздействии гамма-облучения в дозировке 0,5 Гр в клетках линии HPV-G [19]. Wang и др. (2007) наблюдали сходный эффект в клеточной линии Нер G2 после воздействия рентгеновского излучения в дозе 5 Гр. Кроме того, авторы сообщили, что, хотя число копий мтДНК при воздействии ионизирующей радиации и варьировало в разных клеточных линиях, однако стабильно характеризовалось повышением уровня ДНК в митохондриях вне зависимости от типа клеток, подвергавшихся воздействию радиации [20]. Zhou и др. также показали в своих экспериментах на клеточной линии MCF-7 увеличение числа копий мтДНК после воздействия рентгеновского излучения в дозе от 0,05 до 4 Гр [21].

В начале двухтысячных годов сразу несколькими исследовательскими группами было показано наличие мтДНК в пуле свободно-циркулирующих нуклеиновых кислот. Первоначально свободно-циркулирующую мтДНК связывали только с процессами клеточной гибели, и уровень ее рассматривался как биомаркер острой травмы.

На данный момент результаты ряда исследований свидетельствуют о возможной роли свободно-циркулирующей мтДНК в качестве биомаркера клеточного повреждения, вызванного хроническим воздействием низких доз радиации [22]. Исследования мочи крыс, облученных рентгеновскими лучами, показали значительное увеличение в течение двадцати четырех часов после воздействия, а затем снижение до нормальных уровней свободно-циркулирующей мтДНК. Кроме того, результаты данного эксперимента детектировали ряд мутаций в свободно-циркулирующей мтДНК после рентгеновского облучения, отсутствующих у особой контрольной группы, не подвергавшихся воздействию рентгеновских лучей [23]. Аналогичный результат был получен Газиевым А. и соавторами [24]. Их исследование показало, что рентгеновские лучи и метформин вызывают значительное увеличение свободно-циркулирующей мтДНК в моче старых крыс, вызванное активной гибелью клеток в тканях [24]. Более того, было показано, что мозг рыжих полевок из чернобыльской зоны отчуждения имел высокое число копий мтДНК и высокую частоту повреждений мтДНК, что согласуется с предполагаемыми эффектами радиационного воздействия и компенсаторным ответом для поддержания достаточного функционирования митохондрий [25].

Лучевая терапия онкологических заболеваний также приводит к увеличению уровня свободно-циркулирующей мтДНК в плазме больных и, следовательно, данный показатель может использоваться для мониторинга эффективности лечения ионизирующей радиацией онкологических больных [26].

Как уже было сказано выше, одним из видов радиоактивного распада урана является инертный газ радон. Liu X. и соавт. было показано, что облучение радоном связано с дозозависимым увеличением содержания мтДНК в клетках линии BEAS-2B [11].

Наши собственные исследования показывают, что уровень свободно-циркулирующей мтДНК значительно выше у пациентов с радон-индуцированным раком легкого по сравнению не только со здоровыми людьми из контрольной группы, но и с пациентами с раком легкого, проживающими в районах с концентрацией радона в помещении ниже 100 Бк/м³. Таким образом, облучение радоном дозозависимо увеличивает содержание мтДНК не только в эпителиальных клетках бронхов [11], но и в плазме крови.

Однако влияние факторов окружающей среды, в том числе и радиации на уровень свободно-циркулирующей мтДНК, на данный момент все еще остается неизученным вопросом.

Дальнейшие исследования в данной области могут способствовать развитию так называемой «превентивной диагностики», направленной на выявление потенциальных рисков для здоровья, связанных с влиянием неблагоприятной экологической обстановки. Таким образом, мтДНК представляется перспективным маркером для оценки воздействия радиационного излучения.

2. Развитие оксидативного стресса при ионизирующем излучении

Лучевая терапия стала одним из основных способов лечения всех видов онкологических заболеваний. Однако одним из осложнений при данном виде терапии является поражение сердечной мышцы. Предполагают, что потенциальной причиной радиационно-индуцированной кардиотоксичности является окислительный стресс [27]. Окислительный стресс представляет собой накопление АФК, что приводит к нарушению внутриклеточного гомеостаза за счет химической модификации, повреждения белков, липидов и ДНК.

Kubota Y. и соавт. показали, что супероксид-анион играет основную роль в радиационно-индуцированном апоптозе, по крайней мере, в макрофагах брюшной полости мышей линии СЗН [28].

Именно митохондрии в клетке производят большую часть АФК, в том числе и супероксид-анион, как в физиологических, так и в патологических условиях, что делает их ключевыми игроками в механизме развития окислительного стресса при радиационном воздействии.

В физиологических условиях на электронтранспортной цепи митохондрий примерно 2-3% кислорода не восстанавливается у млекопитающих, в результате чего возникает небольшое количество супероксид-аниона, который посредством супероксиддисмутазы (SOD2) превращается в перекись водорода (H_2O_2). Поскольку в митохондриях большинства типов клеток отсутствует каталаза, H_2O_2 может просачиваться в цитозоль, где он разлагается цитоплазматической каталазой [29].

Dayal D. и коллеги показали, что именно дисфункция митохондриального комплекса II была источником окислительного стресса, обнаруженного в нестабильном клоне, полученном из клеток GM10115, облученных рентгеновскими лучами в дозе 10 Гр [30].

Еще одно исследование *in vivo* было проведено по влиянию рентгеновских лучей на митохондрии кардиомиоцитов мышей линии C57BL / 6N. Облучение в дозе от 0,2 до 2 Гр привело к снижению на 13% активности митохондриального комплекса II по сравнению с контрольной группой [31]. Кроме того, авторами было показано увеличение продукции АФК митохондриями в случае облучения в дозе 2 Гр [31].

На данный момент считается доказанным, что именно митохондрии являются одним из основных мест производства АФК и что супероксидные радикалы являются первичными радикалами, которые опосредуют повышение уровня АФК в клетках, подвергшихся воздействию ионизирующего облучения [29]. Однако в митохондриях имеется собственная система антиоксидантной защиты, представленная в первую очередь ферментом митохондриальной супероксиддисмутазой. Как уже было сказано выше, супероксиддисмутаза отвечает за превращение высокореактивных супероксидов в менее токсичные формы - воду и перекись водорода. Увеличение уровня мРНК супероксиддисмутазы при воздействии ионизирующего излучения позволяет сделать заключение об участии данного фермента в модуляции клеточного ответа на радиационно-индуцированный окислительный стресс как *in vivo*, так и *in vitro* [6]. Очень интересные данные были получены Yamaoka K. и соавт. об уровне супероксиддисмутазы у жителей района горячих родоновых источников Миасса (Misasa hot spring district). Так, авторами было показано увеличение активности супероксиддисмутазы на 15% у жителей данного региона по сравнению с контрольной группой лиц, проживающих на территориях с низким уровнем радонопроявления [32]. Эти результаты свидетельствуют о том, что воздействие радона на жителей района горячих источников Миасса в концентрации, примерно в 3 раза превышающей среднюю по стране [32], индуцирует генерацию АФК *in vivo*, усиливая экспрессию гена SOD и приводя тем самым к активации антиоксидантной защиты организма от окислительного стресса, вызванного воздействием радона.

В то же время Wu Q. и др., подвергнув воздействию радона мышей линии BALB/c в дозе от 5000 до 50 000 Бк/м³, получили противоположные результаты [33]. Согласно их данным, уровни SOD отрицательно коррелировали с уровнем АФК при воздействии радона. Однако облучение радоном увеличивало окислительный стресс в тканях легких у мышей линии [33]. Кроме того, авторы наблюдали дозо-зависимое увеличение уровней АФК в легочной ткани при облучении радоном. Эти результаты показали, что воздействие радона может вызвать окислительный стресс в тканях легких, проявляясь как повышение уровня АФК и снижение уровня активности супероксиддисмутазы [33].

На наш взгляд, противоречие в отношении активности супероксиддисмутазы при воздействии радона можно объяснить различием дозы в приведенных выше исследованиях. Вполне возможно, что низкие уровни радона могут приводить к активации супероксиддисмутазы и как следствие к активации антиоксидантной защиты организма, в то время как высокие уровни радона могут обладать угнетающим действием на данные системы, что опосредует более выраженные проявления оксидативного стресса.

Yamaoka K. и коллеги, помимо активации SOD, выявили и значительное увеличение уровня белка p53 в сыворотке лиц, проживающих в районе горячих источников Миасса [32]. Как известно, p53 является основным онкосупрессором и регулятором апоптоза в клетках млекопитающих.

3. Митохондриальный путь апоптоза и радон

Ген-супрессор опухолей *TP53* является наиболее изученным геном человека. Основная причина этого - критическая роль p53 в предотвращении развития рака, благодаря чему он широко известен как «хранитель генома». Считается, что роль p53 в подавлении опухоли обусловлена его способностью вызывать апоптоз, остановку клеточного цикла и старение предраковых клеток [34].

При повреждениях гена *TP53* в 50% случаев развиваются онкологические заболевания, т.к. недостаточное функционирование этого белка делает возможным клеточное деление даже при повреждениях ДНК. В итоге возрастает генетическая нестабильность и увеличивается частота мутаций, что приводит к накоплению дефектных супрессоров опухолей и онкогенов [35].

Наиболее распространены соматические мутации *TP53*, которые приводят к раку молочных желез, шейки матки, желудка, печени, легких, лимфоидной системы, яичников, простаты и кожи [36].

Мутации в гене *TP53* обычно расположены в функционально важных областях. Эти области расположены в экзонах 5-8 (кодоны 126-306) гена *TP53*.

Риск развития радон-индуцированного рака легкого ассоциирован с изменениями на генетическом уровне, прежде всего с мутациями в гене *TP53*, белковый продукт которого является один из ключевых онкосупрессоров [37]. Нами было показано, что полиморфизм rs1042522 в данном гене является фактором риска радон-индуцированного рака легкого в казахской популяции [38].

В дополнение к мутациям *TP53* мтДНК подвержена мутациям из-за отсутствия защитных гистоновых белков и эффективных механизмов восстановления. Хотя корреляция мутаций в гене *TP53* и генах мтДНК была исследована в некоторых солидных опухолях, количество исследований было недостаточным [39].

Achanta G. и др. [40] продемонстрировали связь между экспрессией p53, уровнем мтДНК и экзогенным повреждением клетки. Авторы также показали, что p53 играет роль в поддержании генетической стабильности митохондрий благодаря его способности транслоцировать к митохондриям и взаимодействовать с ДНК-полимеразой γ , тем самым усиливая ее функцию репликации ДНК в ответ на повреждение мтДНК. Кроме того, было

продемонстрировано, что потеря p53 приводила к значительному увеличению частоты мутаций мтДНК *in vivo* [40].

Чтобы исследовать роль митохондрий в индуцированном радоном канцерогенезе у людей *in vitro*, группой китайских ученых из Университета Сучжоу путем обработки клеток бронхиального эпителия человека (HBE) бромидом этидия была создана клеточная линия, частично истощенная мтДНК (q-). Данная клеточная линия q- характеризовалась выраженной дисфункцией митохондрий. Результаты облучения радоном q-клеток показали, что апоптоз наблюдался как в q-, так и в нормальных клетках бронхиального эпителия. Однако уровень апоптоза в p-клетках был значительно ниже, чем в HBE клетках. Кроме того, было обнаружено, что радон приводил к снижению потенциала митохондриальной мембраны p- клеток. Производство АФК было повышено в обоих типах клеток, подвергшихся воздействию радона. Таким образом, авторы предполагают, что индуцированные радоном изменения в легочной ткани объясняются снижением уровня апоптоза, что в свою очередь, может способствовать злокачественной трансформации клеток и повышать риск развития рака легкого [13].

Схожие результаты были получены и на другой клеточной линии BEAS-2B, которую подвергали воздействию радона 20 000 Бк/м³ в течение 30 минут перед каждым пассажем 5-ти или 10-тикратно. Результаты исследования показали, что апоптоз в клетках подавлялся длительным воздействием радона [10]. Как известно, именно раковые клетки характеризуются низким уровнем программируемой клеточной гибели.

Несмотря на это в литературе есть и противоположные данные о влиянии радона на уровень клеточной гибели. Так, Wu J. и колл. установили, что хроническое воздействие радона вызывает активацию гена miR-34a, продукт которого впоследствии усиливает апоптоз в клетках BEAS-2B [41]. miR-34a опосредованный апоптоз индуцируется через деградацию мРНК, кодирующих белки CDK4/6, Cyclin E2, MET и Bcl-2 [42]. Анти-апоптозные белки семейства Bcl-2 ингибируют каспазы за счёт предотвращения выхода цитохрома из митохондрий и/или за счёт связывания фактора, активирующего апоптоз — APAF1 [42]. Таким образом, miR-34a играет ведущую роль в регуляции митохондриального пути апоптоза. Следовательно, радон, приводящий к повышению экспрессии miR-34a, может опосредовать усиление клеточной гибели.

Ряд исследований свидетельствует, что изменение профиля микроРНК после индукции p53 происходит в сторону увеличения содержания микроРНК-34a, 34b и 34c [43]. Причем уровень данных микроРНК увеличивался в ответ на действие генотоксического стресса с вовлечением p53 как *in vitro*, так и *in vivo*. Транскрипция микроРНК-34a, 34b-и-34c в обоих локусах напрямую активируется p53. Интересно, что некоторые мутации p53, которые были ранее связаны с онкогенной прогрессией, подавляют экспрессию данных микроРНК [44].

Учитывая, что в сыворотке лиц, подверженных воздействию радона, наблюдается повышение уровня p53 [32], и что данный белок, регулируя проницаемость пор митохондриальной мембраны, является ключевым регулятором митохондриального пути клеточной гибели, мы склонны согласиться с выводами, согласно которым ионизирующее излучение, в том числе и радон, скорее должен активировать процессы клеточной гибели. В пользу данной гипотезы говорят и результаты исследования Ogura A. и колл., показывающие, что рентгеновское излучение в дозе 10 Гр вызывает увеличение продукции АФК, высвобождение цитохрома C из митохондрии и индукцию апоптоза в клетках A549 [45]. Кроме того, есть данные, что после воздействия радона в диапазоне от 1 до 5 МГр на клетки крови человека *in vitro* процент апоптотических клеток неуклонно рос с увеличением дозы через 24 и 48 часов после воздействия [46].

Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы охарактеризовать роль митохондрий и митохондриального пути апоптоза в молекулярных и клеточных механизмах, индуцированных воздействием радона на клетки млекопитающих.

4. Изменения энергетического метаболизма, опосредованные радоном

p53 играет роль еще в одном важном процессе - регуляции энергетического метаболизма [47]. Известно, что экспрессия p53, ключевого регулятора гликолиза, снижается при канцерогенезе [47]. Было показано, что радон-индуцированная трансформация клеток бронхиального эпителия человека (HBE) приводит к изменениям в энергетическом метаболизме, опосредованном p53- метаболическим путем. В процессе культивирования уровни лактат и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и соотношение НАД (+) / НАДН постепенно увеличивались между облучениями радоном. Между пассажами 30 и 35 были значительно снижены синтез цитохрома с оксидазой 2 (SCO2), TP53-индуцированный гликолиз и экспрессия регулятора апоптоза (TGAR) [47]. Таким образом, связанные с p53 метаболические пути могут лежать в основе радон-опосредованной злокачественной трансформации.

Радон и его дочерние продукты были классифицированы IARC как канцерогены для человека. По данным ВОЗ, радон вызывает рак легкого и другие виды рака. Злокачественные клетки характеризуются эффектом Варбурга, т.е. способностью производить энергию преимущественно с помощью гликолиза с последующим образованием молочной кислоты, а не посредством медленного гликолиза и окисления пирувата в митохондриях с использованием кислорода как в большинстве нормальных клеток [11]. Liu X. и колл. показали, что эффект Варбурга, опосредованный субъединицей А сукцинатдегидрогеназы (SDHA), в клетках BEAS-2B может быть индуцирован длительным воздействием радона, о чем свидетельствует повышение уровней поглощения глюкозы, лактата и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [11].

Приведенные выше данные позволяют сделать заключение, что одним из механизмов злокачественной трансформации, опосредованной воздействием радона, является изменение митохондриального энергетического метаболизма.

Заключение

Способность быстро адаптировать биоэнергетические способности клеток к меняющимся условиям окружающей среды является обязательной как для нормального функционирования клеток, так и для прогрессирования рака. Любая потеря этого адаптивного ответа может поставить под угрозу клеточную функцию и сделать клетку более восприимчивой к внешним стрессорам, таким как окислительный стресс, химиотерапевтические канцерогены, гипоксия и радиация, в том числе и радон. Митохондрии играют жизненно важную роль в биоэнергетических и биосинтетических путях и могут быстро приспосабливаться к метаболическим потребностям клетки. Эффективная работа митохондрий, включая генерацию различных сигналов митохондриального стресса, поддерживает биоэнергетический гомеостаз в большинстве условий. Но когда происходит нарушение регуляции работы митохондрий вследствие воздействия радона, в клетке возникают условия, способствующие развитию многих заболеваний [48]. Понимание процессов, вовлеченных в клеточную биоэнергетику и метаболическую адаптацию к радиационному воздействию, может дать новые знания, которые приведут к улучшению понимания патогенеза многих радон-индуцированных заболеваний.

Финансирование: Работа финансировалась министерством образования и науки, грант AP08856116.

Список литературы

1. Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health // Cell -2012. -V.148. №6. - P.1145-59. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.035.

2. Taanman J.W. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication // *Biochim. Biophys. Acta.* -1999. - V.1410. №2. -P.103-123.
3. Cardamone M.D., Tanasa B., Cederquist C.T., Huang J., Mahdavian K. et. al. Mitochondrial Retrograde Signaling in Mammals Is Mediated by the Transcriptional Cofactor GPS2 via Direct Mitochondria-to-Nucleus Translocation// *Molecular Cell* -2018. - V.69. -P. 757-772.e7
4. Nomoto S., Yamashita K., Koshikawa K., Nakao A., Sidransky D. Mitochondrial D-loop mutations as clonal markers in multicentric hepatocellular carcinoma and plasma // *Clin Cancer Res.*-2002. -V.8. №2. -P. 481-487
5. Singh L., Saini N., Pushker N., Bakhshi S., Sen S., Nag TC., Kashyap S. Mutational Analysis of the Mitochondrial DNA Displacement-Loop Region in Human Retinoblastoma with Patient Outcome // *Pathol Oncol Res.* -2019. -V.25. №2. -P. 503-512. doi: 10.1007/s12253-018-0391-y.
6. Kam, W. W.Y., Banati, R. B. Effects of ionizing radiation on mitochondria // *Free Radical Biology and Medicine* -2013. -V.65. -P.607-619. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.024.
7. Lim S.M., Choi J.W., Hong M.H., Jung D., Lee C.Y., Park S.Y., Shim H.S., Sheen S., Kwak K.I., Kang D.R., Cho B.C., Kim H.R. Indoor radon exposure increases tumor mutation burden in never-smoker patients with lung adenocarcinoma // *Lung Cancer* -2019. -V.131. -P.139-146. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.04.002.
8. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective. Zeeb H, Shannon F, editors. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
9. Bersimbaev, R.I., Bulgakova, O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan: / R.I. Bersimbaev, O. Bulgakova. *Genes Environ.*, -2015. -37:18p. doi:10.1186/s41021-015-0019-3.
10. Xu Q., Fang L., Chen B., et al. Radon induced mitochondrial dysfunction in human bronchial epithelial cells and epithelial-mesenchymal transition with long-term exposure // *Toxicol Res (Camb)* -2018. -V.8. №1. -P. 90-100. doi:10.1039/c8tx00181b.
11. Liu X., Zhou Z., Wang Z., Li X., Lu G., Tong J. SDHA-mediated Warburg effect in malignantly transformed human bronchial epithelial cells following long-term exposure to radon // *Environ Toxicol.* -2020 -V.35. №8. -P.861-866. doi: 10.1002/tox.22922.
12. Wu Q., Fang L., Yang Y., Wang A., Chen X., Sun J., Wan J., Hong C., Tong J., Tao S., Tian H. Protection of melatonin against long-term radon exposure-caused lung injury // *Environ Toxicol.* -2021 - V.36. №4. -P.472-483. doi: 10.1002/tox.23052.
13. Li B.Y., Sun J., Wei H., Cheng Y.Z., Xue L., Cheng Z.H., Wan J.M., Wang A.Q., Hei T.K., Tong J. Radon-induced reduced apoptosis in human bronchial epithelial cells with knockdown of mitochondria DNA// *J Toxicol Environ Health A.* - 2012. -V.75. №18. -P.1111-9. doi: 10.1080/15287394.2012.699841
14. Wang W., Sun J., Chen Y., Li B., Tong J. Role of mitochondrial DNA decrease in apoptosis of human bronchial epithelial cells induced by radon and its progeny // *Journal of Radiation Research and Radiation Processing* -2014. v. -V.32. №1. -p. 010204.1-010204.5.
15. Wardell T.M., Ferguson E., Chinnery P.F., Borthwick G.M., Taylor R.W., Jackson G., Craft A., Lightowers R.N., Howell N., Turnbull D.M. Changes in the human mitochondrial genome after treatment of malignant disease // *Mutat Res.* -2003. -V.525. №1-2. -P.19-27. doi: 10.1016/s0027-5107(02)00313-5.
16. Alsbeih G.A., Al-Harbi N.M., El-Sebaie M.M., Al-Rajhi N.M., Al-Hadyan K.S., Abu-Amero K.K. Involvement of mitochondrial DNA sequence variations and respiratory activity in late complications following radiotherapy // *Clin Cancer Res.* -2009. -V.15. №23. -P.7352-60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0960.
17. Schilling-Tóth B., Sándor N., Kis E., Kadhim M., Sáfrány G., Hegyesi H. Analysis of the common deletions in the mitochondrial DNA is a sensitive biomarker detecting direct and non-targeted cellular effects of low dose ionizing radiation // *Mutat Res.* -2011. -V.716. №1-2. -P.33-9. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.07.018.

18. Chen Y., Gao H., Ye W. Mitochondrial DNA Mutations Induced by Carbon Ions Radiation: A Preliminary Study // Dose Response -2018. -V.16. №3. -P.1559325818789842. doi:10.1177/1559325818789842.
19. Murphy J.E., Nugent J., Seymour S.; Mothersill C. Mitochondrial DNA point mutations and a novel deletion induced by direct low-LET radiation and by medium from irradiated cells // Mutat. Res. Gen. Tox. En. -2005. -V. 585. -P.127-136.
20. Wang L.; Kuwahara Y.; Li L.; Baba T.; Shin R. W.; Ohkubo Y.; Ono K.; Fukumoto M. Analysis of Common Deletion (CD) and a novel deletion of mitochondrial DNA induced by ionizing radiation // Int J Radiat Biol -2007. -V. 83. -P.433-442.
21. Zhou X.; Li N.; Wang Y.; Wang Y.; Zhang X.; Zhang H. Effects of X-irradiation on mitochondrial DNA damage and its supercoiling formation change // Mitochondrion -2011. -V.11. -P.886-892.
22. Borghini A., Mercuri A., Turchi S., Chiesa M.R., Piccaluga E., Andreassi M.G. Increased circulating cell-free DNA levels and mtDNA fragments in interventional cardiologists occupationally exposed to low levels of ionizing radiation // Environ. Mol. Mutagen -2015. -V.56. №3. -P.293-300.
23. Abdullaev S.A., Minkabirova G.M., Bezlepkin V.G., Gaziev A. Cell-free DNA in the urine of rats exposed to ionizing radiation // Radiat Environ Biophys. -2015. -V.54. №3. - P. 297-304.
24. Gaziev A., Abdullaev S., Minkabirova G., Kamenskikh K. X-rays and metformin cause increased urinary excretion of cell-free nuclear and mitochondrial DNA in aged rats // Journal of Circulating Biomarkers -2016. -V.5. doi:10.1177/1849454416670782.
25. Kesäniemi J., Lavrinienko A., Tukalenko E. et al. Exposure to environmental radionuclides alters mitochondrial DNA maintenance in a wild rodent // Evol Ecol -2020. -V.34. -P. 163-174. <https://doi.org/10.1007/s10682-019-10028-x>.
26. Cheng C., Omura-Minamiwa M., Kang Y., Hara T., Koike I., Inoue T. Quantification of circulating cell-free DNA in the plasma of cancer patients during radiation therapy // Cancer Sci. -2009. -V.100. №2. -P.303-309.
27. Ping Z., Peng Y., Lang H., Xinyong C., Zhiyi Z., Xiaocheng W., Hong Z., Liang S. Oxidative Stress in Radiation-Induced Cardiotoxicity // Oxid Med Cell Longev. -2020. -V.2020. -P. 3579143. doi: 10.1155/2020/3579143.
28. Kubota Y., Takahashi S., Sato H., Suetomi K. Radiation-induced apoptosis in peritoneal resident macrophages of C3H mice: selective involvement of superoxide anion, but not other reactive oxygen species // Int J Radiat Biol. -2005. -V.81. №6. -P.459-72. doi: 10.1080/09553000500172145.
29. Szumiel I. Ionizing radiation-induced oxidative stress, epigenetic changes and genomic instability: the pivotal role of mitochondria // Int J Radiat Biol. -2015. -V.91. №1. -P.1-12. doi: 10.3109/09553002.2014.934929. PMID: 24937368.
30. Dayal D., Martin S.M., Limoli C.L., Spitz D.R. Hydrogen peroxide mediates the radiation-induced mutator phenotype in mammalian cells // Biochem J -2008. -V.413. -P.185-191.
31. Barjaktarovic Z., Schmaltz D., Shyla A., Azimzadeh O., Schulz S., Haagen J., Dorr W., Sarioglu H., Schafer A., Atkinson M.J., Zischka H., Tapio S. Radiation-induced signaling results in mitochondrial impairment in mouse heart at 4 weeks after exposure to X-rays // PLoS One -2011. -V.6. -P.27811.
32. Yamaoka K. et al., The Elevation of p53 Protein Level and SOD Activity in the Resident Blood of the Misasa Radon Hot Spring District // Journal of Radiation Research -2005. -V.46. №1. -P. 21-24. doi: 10.1269/jrr.46.21.
33. Wu Q., Fang L., Yang Y., Wang A., Chen X., Sun J., Wan J., Hong C., Tong J., Tao S., Tian H. Protection of melatonin against long-term radon exposure-caused lung injury // Environ Toxicol. -2021. -V.36. №4. -P.472-483. doi: 10.1002/tox.23052.
34. Gnanapradeepan K., Basu S., Barnoud T., Budina-Kolomets A., Kung C.P., Murphy M.E. The p53 Tumor Suppressor in the Control of Metabolism and Ferroptosis // Front Endocrinol (Lausanne) - 2018. -V.9. №124. doi:10.3389/fendo.2018.00124.

35. Pitolli C., Wang Y., Mancini M., Shi Y., Melino G., Amelio I. Do Mutations Turn p53 into an Oncogene? // *Int J Mol Sci.* - 2019 - V. 20. № 24. - P.6241.
36. Joerger A.P., Fersht A.R. Structure-function-rescue: the diverse nature of common p53 cancer mutants // *Oncogene.* - 2007. - V. 26. - P. 2226-2242.
37. Bulgakova O., Kussainova A., Bersimbaev R. The cell cycle regulatory gene polymorphisms TP53 (rs1042522) and MDM2 (rs2279744) in lung cancer: a meta-analysis // *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii* -2020. -V.24. №7. -P.777-784. doi: 10.18699/VJ20.673.
38. Bulgakova O., Kussainova A., Kakabayev A., Kausbekova A., Bersimbaev R., Association of polymorphism TP53 Arg72Pro with radon-induced lung cancer in the Kazakh population // *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii.* - 2019. - V. 23. № 5. — P. 594-599.
39. Kamp W.M., Wang P.Y., Hwang P.M. TP53 mutation, mitochondria and cancer // *Current Opinion in Genetics & Development.* - 2016. - V. 38. - P.16-22.
40. Achanta G. et al. Novel role of p53 in maintaining mitochondrial genetic stability through interaction with DNA Pol γ // *EMBO J.* - 2005. - V.24. №19. - P. 482-3492.
41. Wu J., Sun B., Zhang S., Zhang J., Tong J., Nie J., Li J. Effects of radon on miR-34a-induced apoptosis in human bronchial epithelial BEAS-2B cells // *J Toxicol Environ Health A.* -2019. -V.82. №16. -P.913-919. doi: 10.1080/15287394.2019.1665350.
42. Mohammady M., Ghetmiri S.I., Baharizade M., Morowvat M.H., Torabi S. Expanding the Biotherapeutics Realm via miR-34a: "Potent Clever Little" Agent in Breast Cancer Therapy // *Curr Pharm Biotechnol.* -2019. -V.20. №8. -P.665-673. doi: 10.2174/1389201020666190617162042. PMID: 31244419.
43. Xi Y., Shalgi R., Fodstad O., Pilpel Y., Ju J. Differentially regulated micro-RNAs and actively translated messenger RNA transcripts by tumor suppressor p53 in colon cancer // *Clin Cancer Res.* - 2006. -V.12. №7 Pt 1. -P.2014-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1853. PMID: 16609010.
44. Suzuki H.I., Yamagata K., Sugimoto K., Iwamoto T., Kato S. and Miyazono, K. Modulation of microRNA processing by p53. // *Nature.* - 2009 - Vol. 460 - P. 529-533.
45. Ogura, A., Oowada, S., Kon, Y., Hirayama, A., Yasui, H., Meike, S., Kobayashi, S., Kuwabara, M., Inanami, O. Redox regulation in radiation-induced cytochrome c release from mitochondria of human lung carcinoma A549 cells // *Cancer Lett* -2009. -V.277. -P.64-71.
46. Meenakshi C., Mohankumar Mary N. Radon-induced DNA damage and apoptosis analyzed by flow cytometry // *IARP conference on radiological protection and safety in nuclear reactors and radiation installations, Mangalore, India, 2012.* -P.96.
47. Liu X., Wang X., Tong J. Radon-induced alterations in p53-mediated energy metabolism of malignantly transformed human bronchial epithelial cells // *J Toxicol Environ Health A.* -2016. -V. 79. № 9-10. -P. 436-41. doi: 10.1080/15287394.2016.1176629. PMID: 27267826.
48. Livingston K., Schlaak R.A., Puckett L.L., Bergom C. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Radiation-Induced Heart Disease: From Bench to Bedside // *Front Cardiovasc Med.* -2020. -V.7. №20. - P.1-7. doi:10.3389/fcvm.2020.00020.

О.В. Булгакова, Г.А. Токсабаева, А.А. Арипова, А.Ж. Қаусбекова,
А.А. Кусаинова, Р.И. Берсимбай

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

Радонның клеткалық және молекулалық әсерлеріндегі митохондрияның рөлі

Аннотация. Митохондрия - бұл өзінің митохондриялық ДНҚ бар және клеткалардың тіршілік етуі, апоптоз және клетка метаболизмі сияқты көптеген процестерді реттеуге қатысатын клетканың ерекше органоиды. Митохондрия көптеген неоплазиялардың дамуындағы қатерлі трансформация механизмінде жетекші рөл атқаратыны бұрыннан белгілі. Радон- радиоактивті

инертті газ болып табылатын канцерогендерге жатады және Дүниежүзілік Денсаулық Сақтау ұйымының мәліметтері бойынша темекі шегуден кейінгі өкпе қатерлі ісігінің екінші себебі болып табылады. Радон топырақта, суда және ауада әртүрлі концентрацияда болады. Радон топырақтан және тау жыныстарынан қоршаған ауаға ауысады, нәтижесінде нашар желдетілетін немесе жабық жерлерде жиналады. Мұндай аймақтар адамдар радонның радиоактивті сәулеленуіне ұшырайтын бастапқы орта болып табылады. Радон жер қыртысындағы жарықтар арқылы өтіп, атмосфераның төменгі қабаттарында жиналады. Ауадағы радон концентрациясының жоғарылауы уран кен орындарына бай аймақтарда, сондай-ақ уран кен орындарының жанында байқалады. Алайда, қазіргі уақытта радон қоздырған қатерлі трансформация механизмдері әлі де айқын емес. Бұл шолуда біз алғаш рет митохондрияның иондаушы сәулеленудің, соның ішінде радонның молекулалық және клеткалық әсерлеріндегі рөлі туралы ең заманауи түсініктерді қарастырамыз. Мұндай білім радиациялық терапияның ісікке қарсы тиімділігін арттыру үшін, сондай-ақ, иондаушы сәулеленуге ұшыраған сау жасушалардың зақымдануын азайту және радон көрінісі бойынша ықтимал қауіпті аумақта тұратын халықты қорғау үшін үлкен маңызға ие болуы мүмкін.

Кілттік сөздер: радон, митохондриялық ДНК, радонның молекулалық әсері, радонның клеткалық әсері.

**O.V. Bulgakova, G.A. Toksabayeva, A.A. Aripova, A.Zh. Kausbekova,
A.A. Kusainova, R.I. Bersimbaev**

L. N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan

The role of mitochondria in the molecular and cellular effects of radon

Abstract. Mitochondria are unique cell organoids that have their own mitochondrial DNA. They are involved in the regulation of many processes, such as cell survival, apoptosis, and cellular metabolism. It has long been known that mitochondria play a leading role in the mechanism of malignant transformation in the development of many neoplasms. Radon is a radioactive inert gas, is recognized as a carcinogen and, according to the World Health Organization, it is the second cause of lung cancer after smoking. Radon is found in soil, water and air in various concentrations. Radon migrates from the soil and rocks into the surrounding air, as a result of which it accumulates in poorly ventilated or closed rooms. Such areas represent the primary environment in which people are exposed to radioactive radon radiation. Radon penetrates through cracks in the Earth's crust and accumulates in the lower layers of the atmosphere. An increase in the concentration of radon in the air is observed in regions rich in uranium deposits, as well as near uranium mines. However, at the moment, the mechanisms of malignant transformation induced by radon are still not completely clear. In this review, we consider for the first time the most modern understanding of the role of mitochondria in the molecular and cellular effects of ionizing radiation, including radon. This kind of knowledge can be of great importance for improving the antitumor effectiveness of radiation therapy, as well as for reducing damage to healthy cells exposed to ionizing radiation and protecting the population living in an area potentially dangerous for radon manifestations.

Key words: radon, mitochondrial DNA, molecular effects of radon, cellular effects of radon.

References

1. Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. 148(6), 1145-1159 (2012). doi: 10.1016/j.cell.2012.02.035.
2. Taanman J.W. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochim. Biophys. Acta.* 1410(2), 103-123 (1999).
3. Cardamone M.D., Tanasa B., Cederquist C.T., Huang J., Mahdaviani K. et. al. Mitochondrial Retrograde Signaling in Mammals Is Mediated by the Transcriptional Cofactor GPS2 via Direct Mitochondria-to-Nucleus Translocation. *Molecular Cell.* 69, 757-772.e7 (2018).
4. Nomoto S., Yamashita K., Koshikawa K., Nakao A., Sidransky D. Mitochondrial D-loop mutations as clonal markers in multicentric hepatocellular carcinoma and plasma. *Clin Cancer Res.* 8(2), 481-487 (2002).
5. Singh L., Saini N., Pushker N., Bakhshi S., Sen S., Nag TC., Kashyap S. Mutational Analysis of the Mitochondrial DNA Displacement-Loop Region in Human Retinoblastoma with Patient Outcome. *Pathol Oncol Res.* 25(2), 503-512 (2019). doi: 10.1007/s12253-018-0391-y.
6. Kam, W. W.Y., Banati, R. B. Effects of ionizing radiation on mitochondria. *Free Radical Biology and Medicine.* 65, 607-619 (2013). doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.024
7. Lim S.M., Choi J.W., Hong M.H., Jung D., Lee C.Y., Park S.Y., Shim H.S., Sheen S., Kwak K.I., Kang D.R., Cho B.C., Kim H.R. Indoor radon exposure increases tumor mutation burden in never-smoker patients with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 131, 139-146 (2019). doi: 10.1016/j.lungcan.2019.04.002.
8. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective. Zeeb H, Shannon F, editors. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
9. Bersimbaev, R.I., Bulgakova, O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan: R.I. Bersimbaev, O. Bulgakova. *Genes Environ.,* 37, 18p. (2015). doi:10.1186/s41021-015-0019-3
10. Xu Q., Fang L., Chen B., et al. Radon induced mitochondrial dysfunction in human bronchial epithelial cells and epithelial-mesenchymal transition with long-term exposure. *Toxicol Res (Camb).* 8(1), 90-100 (2018). doi:10.1039/c8tx00181b
11. Liu X., Zhou Z., Wang Z., Li X., Lu G., Tong J. SDHA-mediated Warburg effect in malignantly transformed human bronchial epithelial cells following long-term exposure to radon. *Environ Toxicol.* 35(8), 861-866 (2020). doi: 10.1002/tox.22922.
12. Wu Q., Fang L., Yang Y., Wang A., Chen X., Sun J., Wan J., Hong C., Tong J., Tao S., Tian H. Protection of melatonin against long-term radon exposure-caused lung injury. *Environ Toxicol.* 36(4), 472-483 (2021). doi: 10.1002/tox.23052.
13. Li B.Y., Sun J., Wei H., Cheng Y.Z., Xue L., Cheng Z.H., Wan J.M., Wang A.Q., Hei T.K., Tong J. Radon-induced reduced apoptosis in human bronchial epithelial cells with knockdown of mitochondria DNA. *J Toxicol Environ Health A.* 75(18),1111-9 (2012). doi: 10.1080/15287394.2012.699841
14. Wang W., Sun J., Chen Y., Li B., Tong J. Role of mitochondrial DNA decrease in apoptosis of human bronchial epithelial cells induced by radon and its progeny. *Journal of Radiation Research and Radiation Processing.* 32(1), 010204.1-010204.5 (2014).
15. Wardell T.M., Ferguson E., Chinnery P.F., Borthwick G.M., Taylor R.W., Jackson G., Craft A., Lightowers R.N., Howell N., Turnbull D.M. Changes in the human mitochondrial genome after treatment of malignant disease. *Mutat Res.* 525(1),19-27 (2003). doi: 10.1016/s0027-5107(02)00313-5.
16. Alsbeih G.A., Al-Harbi N.M., El-Sebaie M.M., Al-Rajhi N.M., Al-Hadyan K.S., Abu-Amero K.K. Involvement of mitochondrial DNA sequence variations and respiratory activity in late complications following radiotherapy. *Clin Cancer Res.* 15(23), 7352-60 (2009). doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0960.
17. Schilling-Tóth B., Sándor N., Kis E., Kadhim M., Sáfrány G., Hegyesi H. Analysis of the common deletions in the mitochondrial DNA is a sensitive biomarker detecting direct and non-targeted cellular

effects of low dose ionizing radiation. *Mutat Res.* -2011. -V.716. №1-2. -P.33-9. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.07.018. БЫЛО НЕДОСТАТОЧНЫМ [39].

20. Wang L.; Kuwahara Y.; Li L.; Baba T.; Shin R. W.; Ohkubo Y.; Ono K.; Fukumoto M. Analysis of Common Deletion (CD) and a novel deletion of mitochondrial DNA induced by ionizing radiation. *Int J Radiat Biol.* 83, 433-442; (2007).

21. Zhou X.; Li N.; Wang Y.; Wang Y.; Zhang X.; Zhang H. Effects of X-irradiation on mitochondrial DNA damage and its supercoiling formation change. *Mitochondrion.* 11, 886-892 (2011).

22. Borghini A., Mercuri A., Turchi S., Chiesa M.R., Piccaluga E., Andreassi M.G. Increased circulating cell-free DNA levels and mtDNA fragments in interventional cardiologists occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Environ. Mol. Mutagen.* 56(3), 293-300 (2015).

23. Abdullaev S.A., Minkabirova G.M., Bezlepkin V.G., Gaziev A. Cell-free DNA in the urine of rats exposed to ionizing radiation. *Radiat Environ Biophys.* 54(3), 297-304 (2015).

24. Gaziev A., Abdullaev S., Minkabirova G., Kamenskikh K. X-rays and metformin cause increased urinary excretion of cell-free nuclear and mitochondrial DNA in aged rats. *Journal of Circulating Biomarkers.* 5, (2016) doi:10.1177/1849454416670782.

25. Kesäniemi J., Lavrinienko A., Tukalenko E. et al. Exposure to environmental radionuclides alters mitochondrial DNA maintenance in a wild rodent. *Evol Ecol.* 34, 163-174 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10682-019-10028-x>.

26. Cheng C., Omura-Minamiwa M., Kang Y., Hara T., Koike I., Inoue T. Quantification of circulating cell-free DNA in the plasma of cancer patients during radiation therapy. *Cancer Sci.* 100(2), 303-309 (2009).

27. Ping Z., Peng Y., Lang H., Xinyong C., Zhiyi Z., Xiaocheng W., Hong Z., Liang S. Oxidative Stress in Radiation-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev* 2020, 3579143. (2020). doi: 10.1155/2020/3579143.

28. Kubota Y., Takahashi S., Sato H., Suetomi K. Radiation-induced apoptosis in peritoneal resident macrophages of C3H mice: selective involvement of superoxide anion, but not other reactive oxygen species. *Int J Radiat Biol.* 81(6), 459-72 (2005). doi: 10.1080/09553000500172145.

29. Szumiel I. Ionizing radiation-induced oxidative stress, epigenetic changes and genomic instability: the pivotal role of mitochondria. *Int J Radiat Biol.* 91(1), 1-12 (2015). doi: 10.3109/09553002.2014.934929. PMID: 24937368.

30. Dayal D., Martin S.M., Limoli C.L., Spitz D.R. Hydrogen peroxide mediates the radiation-induced mutator phenotype in mammalian cells. *Biochem. J.* 413, 185-191 (2008).

31. Barjaktarovic Z., Schmaltz D., Shyla A., Azimzadeh O., Schulz S., Haagen J., Dorr W., Sarioglu H., Schafer A., Atkinson M.J., Zischka H., Tapio S. Radiation-induced signaling results in mitochondrial impairment in mouse heart at 4 weeks after exposure to X-rays. *PLoS One.* 6, 27811 (2011).

32. Yamaoka K. et al., The Elevation of p53 Protein Level and SOD Activity in the Resident Blood of the Misasa Radon Hot Spring District. *Journal of Radiation Research.* 46(1), 21-24 (2005). doi: 10.1269/jrr.46.21.

33. Wu Q., Fang L., Yang Y., Wang A., Chen X., Sun J., Wan J., Hong C., Tong J., Tao S., Tian H. Protection of melatonin against long-term radon exposure-caused lung injury. *Environ Toxicol.* 36(4), 472-483 (2021). doi: 10.1002/tox.23052.

34. Gnanapradeepan K., Basu S., Barnoud T., Budina-Kolomets A., Kung C.P., Murphy M.E. The p53 Tumor Suppressor in the Control of Metabolism and Ferroptosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 9(124), (2018). doi:10.3389/fendo.2018.00124.

35. Pitolli C., Wang Y., Mancini M., Shi Y., Melino G., Amelio I. Do Mutations Turn p53 into an Oncogene?. *Int J Mol Sci.* 20(24), 6241 (2019).

36. Joerger A.P., Fersht A.R. Structure-function-rescue: the diverse nature of common p53 cancer mutants. *Oncogene.* 26, 2226-2242 (2007).

37. Bulgakova O., Kussainova A., Bersimbaev R. The cell cycle regulatory gene polymorphisms TP53 (rs1042522) and MDM2 (rs2279744) in lung cancer: a meta-analysis. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektcii.* 24(7),

777-784 (2020). doi: 10.18699/VJ20.673.

38. Bulgakova O., Kussainova A., Kakabayev A., Kausbekova A., Bersimbaev R., Association of polymorphism TP53 Arg72Pro with radon-induced lung cancer in the Kazakh population. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii*. 23(5), 594-599 (2019).

39. Kamp W.M., Wang P.Y., Hwang P.M. TP53 mutation, mitochondria and cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*. 38, 16-22 (2016).

40. Achanta G. et al. Novel role of p53 in maintaining mitochondrial genetic stability through interaction with DNA Pol γ . *EMBO J*. 24 (9), 482-3492(2005).

41. Wu J., Sun B., Zhang S., Zhang J., Tong J., Nie J., Li J. Effects of radon on miR-34a-induced apoptosis in human bronchial epithelial BEAS-2B cells // *J Toxicol Environ Health A*. 82 (16), 913-919 (2019). doi: 10.1080/15287394.2019.1665350.

42. Mohammady M., Ghetmiri S.I., Baharizade M., Morowvat M.H., Torabi S. Expanding the Biotherapeutics Realm via miR-34a: "Potent Clever Little" Agent in Breast Cancer Therapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 20(8), 665-673 (2019). doi: 10.2174/1389201020666190617162042. PMID: 31244419.

43. Xi Y., Shalgi R., Fodstad O., Pilpel Y., Ju J. Differentially regulated micro-RNAs and actively translated messenger RNA transcripts by tumor suppressor p53 in colon cancer. *Clin Cancer Res*. 12 (7), 2014-24 (2006). doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1853. PMID: 16609010.

44. Suzuki H.I., Yamagata K., Sugimoto K., Iwamoto T., Kato S. and Miyazono, K. Modulation of microRNA processing by p53. *Nature*. 460, 529-533 (2009).

45. Ogura, A., Oowada, S., Kon, Y., Hirayama, A., Yasui, H., Meike, S., Kobayashi, S., Kuwabara, M., Inanami, O. Redox regulation in radiation-induced cytochrome c release from mitochondria of human lung carcinoma A549 cells. *Cancer Lett*. 277, 64-71 (2009).

46. Meenakshi C., Mohankumar Mary N. Radon-induced DNA damage and apoptosis analyzed by flow cytometry. *IARP conference on radiological protection and safety in nuclear reactors and radiation installations, Mangalore, India*, 96 (2012).

47. Liu X., Wang X., Tong J. Radon-induced alterations in p53-mediated energy metabolism of malignantly transformed human bronchial epithelial cells// *J Toxicol Environ Health A*. 79(9-10), 436-41 (2016). doi: 10.1080/15287394.2016.1176629. PMID: 27267826.

48. Livingston K., Schlaak R.A., Puckett L.L., Bergom C. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Radiation-Induced Heart Disease: From Bench to Bedside. *Front Cardiovasc Med*. 7(20), 1-7 (2020). doi:10.3389/fcvm.2020.00020

Информация об авторах:

О.В. Булгакова - доцент кафедры общей биологии и геномики, ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, ул. Сатпаева, 2, Нур-Султан, Казахстан.

Г.А. Токсобаева - старший преподаватель кафедры общей биологии и геномики, ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, ул. Сатпаева, 2, Нур-Султан, Казахстан.

А.А. Арипова - преподаватель кафедры общей биологии и геномики, ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, ул. Сатпаева, 2, Нур-Султан, Казахстан.

А.Ж. Каусбекова - старший научный сотрудник Научно-исследовательского Института клеточной биологии и биотехнологии ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, ул. Сатпаева, 2, Нур-Султан, Казахстан.

А.А. Кусаинова - научный сотрудник Научно-исследовательского Института клеточной биологии и биотехнологии ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, ул. Сатпаева, 2, Нур-Султан, Казахстан.

Р.И. Берсимбай - директор Научно-исследовательского Института клеточной биологии и биотехнологии ЕНУ им. Л. Н. Гумилева, заведующий кафедрой общей биологии и геномики, ул. Сатпаева, 2, Нур-Султан, Казахстан.

O.V. Bulgakova - Associate Professor of the Department of General Biology and Genomics, L. N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

G.A. Toksobayeva - senior teacher of the Department of General biology and genomics, L. N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

A.A. Aripova - Teacher of the Department of General Biology and Genomics, L. N. Gumilyov ENU, 2 Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

A.Zh. Kausbekova - Senior Research Assistant of the Research Institute of Cell Biology and Biotechnology of the L. N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

A.A. Kussainova - Research Assistant of The Research Institute of Cell Biology and Biotechnology of L. N. Gumilyov Eurasian National University, 2 Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

R.I. Bersimbay - Director of The Research Institute of Cell Biology and Biotechnology of L. N. Gumilyov Eurasian National University, Head of the Department of General Biology and Genomics, 2 Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan.