

# Наукові огляди

УДК 616-006.6+615.28+577.215

*В.В. Голотюк, В.Р. Романчук, Б.В. Доскалюк, Л.О. Попович*

## БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ОКИСНО-МОДИФІКОВАНОЇ ДНК І ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ ДНК ПІД ЧАС ДІЇ НА ОРГАНІЗМ АГЕНТІВ РАДІАЦІЙНОЇ ПРИРОДИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** У статті представлено аналіз сучасних наукових досліджень, присвячених вивченню механізму пошкодження ДНК внаслідок дії на організм людини окиснювальних агентів радіаційної природи; розглянуто молекулярні маркери модифікації ДНК та їх діагностичне значення в клінічній онкології. У статті описано вплив окисної модифікації ДНК на виникнення генетичної нестабільності та розвиток пухлинної патології.

Особливу увагу було приділено можливості здійснювати оцінку інтенсивності перебігу неопластичних процесів та аналізувати ефективність протипухлинної терапії за допомогою молекулярних маркерів пошкодження генетичного апарату.

**Ключові слова:** окисно-модифікована ДНК, маркери окисних пошкоджень ДНК, моніторинг ефективності протипухлинної терапії, клінічна онкологія.

ДНК клітин людського організму, поряд з іншими макромолекулами, перманентно піддаються агресивному впливу окиснювальних агентів ендо- чи екзогенного походження [17]. З-поміж останніх можна виділити іонізуюче опромінення, ксенобіотики та ряд хіміотерапевтичних препаратів протипухлинного спрямування. Ендогенні реагенти оксидазної агресії, в основному, це радикальні форми кисню (РФК) і радикальні форми азоту (РФА), утворюються внаслідок функціонування інтрацелюлярних і міжклітинних сигнальних систем, як побічний продукт процесів аеробного метаболізму, у ході перебігу запальних реакцій [3, 17]. Особливе місце, як генератор РФК, посідають мітохондрії. У нормальних умовах вони засвоюють близько 90 % кисню, що надходить до клітини, з якого від 1 до 5 % йде на формування РФК. У хворих на рак прооксидантний статус суттєво підвищується як на місцевому, так і на системному рівнях [10].

Клітинна відповідь на опромінення залежить від багатьох чинників, проте найбільш важливим із них є різке збільшення синтезу РФК. Утворюючись внаслідок взаємодії іонізуючої радіації з молекулами води, РФК спричиняють множинні пошкодження молекул ДНК, включаючи розриви дезоксирибозних кілець, дволанцюгові розриви, появу апуринічних чи апіримідинових сайтів, утворення нових ковалентних зв'язків: ДНК-ДНК чи ДНК-білок, формування оксидних модифікацій азотистих основ [19].

Провідна роль у пошкодженні ДНК відводиться гідроксильному радикалу ( $^{\circ}\text{OH}$ ), який є найбільш агресивним серед РФК. Синглетний молекулярний кисень ( $^1\text{O}_2$ ), володіючи порівняно меншим енергетичним потенціалом, також має здатність напряму, через специфічні мішені (гуанін, гістидин, триптофан, тирозин) взаємодіяти з молекулами ДНК і білків. Супероксидні ра-

дикал-аніони ( $\text{O}_2^-$ ) менш реакційно здатні, проте, вони більш стабільні і разом з пероксидом водню можуть дифундувати у клітині на значні відстані, легко проникаючи крізь клітинні мембрани в ядро і органели. Ні супероксидні радикал-аніони, ні гідропероксидні не здатні взаємодіяти з ДНК, проте за участю ДНК-зв'язаних іонів перехідних металів у реакціях Фентона і Габера-Вейса ці РФК утворюють високореактивний генотоксичний гідроксильний радикал, що перебуває безпосередньо в ділянці генетичної мішені [1, 19, 27].

Під впливом вільнорадикальної атаки азотисті основи ДНК піддаються окисненню, внаслідок якого утворюються більше 30 окисних модифікацій основ. Серед останніх найбільш поширеними вважають групу тимінових гліколів, 8-оксогуанін (8-oxoG) та його деоксинуклеозидний еквівалент – 8-гідроксо-2'-дезоксогуанозин (8-oxodGu), які утворюються внаслідок окиснення гуанінового нуклеотиду в позиції C8 кільця гуаніну [3, 7, 8, 12, 17, 19]. 8-oxoG і 8-oxodGu формуються в межах ланцюга ДНК шляхом прямого окиснення азотистої основи або ж можуть потрапляти з вільного пулу нуклеотидів, включаючись у вигляді модифікованої основи до складу молекули ДНК під впливом ДНК-полімерази. Саме окисним модифікаціям гуаніну в наукових дослідженнях приділяють найбільшу увагу, оскільки з-поміж інших азотистих основ ДНК остання володіє найнижчим потенціалом окиснення (1,29 V) і, відповідно, є найменш стійкою до оксидних впливів [17]. У ДНК різних органів і тканин 8-oxoG та 8-oxodGu виявляють найчастіше, а визначення їх вмісту в біологічних середовищах вважають високоінформативним для об'єктивної оцінки рівня окисного пошкодження ДНК [1, 7, 8, 12, 17, 19, 25, 27].

Доказано, що будучи окисно-модифікованою, гуанінова основа в межах молекули ДНК

сама виступає фактором агресії, індукуючи пошкодження сусідніх азотистих основ [19]. Крім того, внаслідок модифікації окиснювально-відновний потенціал 8-охоG і 8-охоdGu знижується ще більше – до 0,74 V, у силу чого вони схильні легко піддаватися подальшому окисненню з утворенням вторинних токсичних продуктів. Наприклад, внаслідок реакції 8-охоdGu з  $^1\text{O}_2$  або пероксинітридом утворюються ціанурова, оксалурова кислоти та оксазолон, які володіють суттєво вищим, ніж у первинних продуктів, мутагенним потенціалом [17]. Спровокована таким чином ланцюгова реакція в ряді випадків виявляється для клітини летальною [17].

Біологічна роль екстрацелюлярної ДНК в умовах норми і патології є різноплановою, хоча залишається не до кінця з'ясованою. Встановлено, що функціональне значення циркулюючих фрагментів ДНК визначається в тому числі їх концентрацією в плазмі крові і рівнем окисної модифікації, який може бути визначений з допомогою показників 8-охоG та 8-охоdGu [22]. У дослідженнях, проведених на культурах клітин, показано, що під впливом іонізуючого опромінення частка довгих фрагментів ДНК у позаклітинному середовищі зменшується, а коротких – зростає, при цьому ДНК опромінених клітин містить достовірно більшу концентрацію 8-охоdGu порівняно з інтактними [5, 16, 24]. Слід зауважити, що згідно з даними літератури, в умовах оксидативного стресу частка мітохондріальної ДНК у складі екстрацелюлярної ДНК суттєво збільшується [8, 18], причому порівняно з геномною ДНК, кількість 8-охоdGu в її складі є більшою. Цей факт є закономірним, оскільки мітохондріальна ДНК, яка необхідна для забезпечення процесів окисного фосфорилування, локалізується безпосередньо в ділянці дихального ланцюга – зони активного генерування РФК. Наслідком значного окисного пошкодження мітохондріальної ДНК може бути втрата мембранного потенціалу, зниження синтезу АТФ і, зрештою, навіть загибель клітини [29].

Поглиблене вивчення біологічної активності позаклітинної ДНК, зокрема в рамках дослідження механізмів виникнення так званого радіологічного «ефекту свідка» продемонструвало, що окиснена ДНК, яка вивільняється в екстрацелюлярний простір із клітин, що зазнали опромінення, є одним із потужних розчинних медіаторів стрес-активованої сигнальної системи. Остання стимулює синтез активних форм кисню в інтактних клітинах, зумовлюючи таким чином виникнення вторинного оксидативного стресу поза межами опроміненої зони [13]. Одними з важливих рецепторів на поверхні клітин, з якими як ліганд зв'язується модифікована ДНК, є трансмембранні білки родини TLR-9, причому окиснена ДНК виступає значно сильнішим лігандом для TLR-9, ніж звичайна. Утворення комплексу ДНК-TLR9 на поверхні клітин ініціює ряд внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, які, активуючи транс-

крипційний фактор NF- $\kappa$ B, запускають інтрануклеарний біосинтез  $\text{O}_2^-$  та NO [2].

В умовах експерименту показано, що ДНК, яка піддалась окисній модифікації і містить підвищений рівень 8-охоdGu, володіє вираженими біологічними властивостями стосовно широкого спектра типів клітин. Зокрема, вона має здатність стимулювати синтез макрофагами і моноцитами мишей TNF- $\alpha$  та індукувати розвиток запальних реакцій [15]; у мезенхімальних стовбурових клітинах під її впливом різко посилюється утворення РФК і зростає експресія NF-E2-related factor-2; у культурі ендотеліоцитів збільшується кількість апоптозних клітин [4, 16, 24], посилюється експресія NADPH-оксидази 4 (NOX4) і інгібується eNOS, внаслідок чого зростає продукція РФК і зменшується синтез NO [24]. У моноцитах людини зв'язування ДНК із TLR-9 супроводжується синтезом і секрецією РФК, NO і TNF- $\alpha$  [14], тоді як нейтрофіли інтенсифікують продукцію пероксинітриду [2].

За умови помірної активності вільнорадикальних процесів, окисно-модифікована ДНК має здатність зумовлювати адаптивну відповідь соматичних клітин, яка полягає в транспозиціонуванні гомологічних локусів у межах ядра; активації експресії генів синтезу рибосом; ядерній транслокації NF-E2-related factor-2, який контролює клітинну адаптацію до дії оксидантів і електрофілів шляхом запуску антиоксидантних і детоксикаційних генів [9]. Вважають, що NF-E2-related factor-2 відіграє ключову роль в індукції антиоксидантних ферментів II фази детоксикації [24]. Адаптивні зміни в клітинах різного типу: лімфоцитах [16, 24], ендотеліоцитах [4, 16, 24], мезенхімальних стовбурових клітинах [5, 16, 24], клітинах пухлин грудної залози [16, 22, 24] знаходять відображення в цитологічних характеристиках ядер: розмірах, формі структурних трансформаціях хроматину [16, 24] і збільшенні кількості рРНК у клітинах [24].

Враховуючи, що основою терапевтичного ефекту променевої терапії (ПТ) є окисне пошкодження біологічних макромолекул продуктами радіолізу води, закономірно, що параметри маркерів оксидативного пошкодження ДНК, інтенсивність якого суттєво зростає внаслідок опромінення, можуть корелювати з рівнем лікувального ефекту. Хоча на даний час кількість клінічних досліджень, які стосуються вивчення цих маркерів, є порівняно невеликою, вони засвідчили зростання екскреції 8-охоG та 8-охоdGu із сечею у хворих на рак, які отримують ПТ [25]. Зокрема, достовірно збільшення рівня 8-охоdGu в сечі хворих на рак легені, які піддавалися променевої і хіміотерапії, спостерігали упродовж кількох місяців після закінчення лікування, зіставляючи його зі стадією захворювання і ступенем відповіді пухлини.

Наявні публікації, які свідчать про можливість використання даних про динаміку біомаркерів окисного пошкодження ДНК з метою прогно-

зування індивідуальної радіочутливості хворих на рак. Зокрема, в дослідженні [25] показано, що серед хворих на рак органів голови і шиї, легенів, простати і грудної залози тільки пацієнти зі значно підвищеною порівняно з вихідним рівнем добовою екскрецією з сечею 8-охоG і супутнім незмінним рівнем 8-охоdGu в лейкоцитах через 24 години після першого сеансу ПТ мали достовірно вищий показник 5-річного виживання (50 %) порівняно з групою хворих, які не відповідали зазначеним критеріям (10 %). На основі отриманих результатів автори обґрунтовують доцільність застосування зазначених параметрів, які відображають оксидативне пошкодження ДНК на рівні цілого організму, як провісні маркери клінічної ефективності ПТ.

На протипугову, у хворих на рак грудної залози, які отримували ад'ювантний курс ПТ, констатовано сильний зворотний корелятивний зв'язок між радіочутливістю тканин у зоні опромінення, яку оцінювали за характером гострих шкірних реакцій, і екскрецією 8-охоdGu із сечею. Вказаний показник, різко зростаючи вже після перших сеансів ПТ у всіх хворих, демонстрував значно менші рівень і динаміку росту у випадках розвитку виражених місцевих шкірних реакцій порівняно з відсутністю таких [23].

Прогностична цінність 8-охоdGu продемонстрована в роботі [6], де встановлено, що високий рівень маркера в тканині раку нирки в поєднанні з іншими провісними факторами пов'язаний із низьким показником виживання хворих, які перенесли операцію радикальної нефректомії.

Roszkowski K. [et al.] пропонують застосовувати визначення вказаних показників у сечі і лейкоцитах як один із маркерів розвитку злоякісної патології, в тому числі колоректального раку (КРР) [25]. Автори з КНР [26], вивчаючи вміст 8-охоdGu в крові, встановили, що оксидативний стрес у хворих на КРР через пошкодження ДНК і перекисне окиснення ліпідів чинить нейротоксичну дію, зумовлюючи розвиток депресій різного ступеня. S. Afzal та співавтори досліджували екскрецію 8-охоG і 8-охоdGu із сечею з метою верифікації вільнорадикального характеру механізмів цитотоксичного впливу 5-ФУ і оксаліплатину при лікуванні хворих на КРР [20]. Вони показали, що на фоні хіміотерапії екскреція вказаних маркерів зростає на 15% внаслідок хемоіндукованого підвищення інтрацелюлярного рівня РФК в організмі в цілому і пухлині зокрема. Автори також констатували, що рівень екскреції 8-охоG і 8-охоdGu до початку лікування прямо пропорційно залежав від розмірів пухлини, проявів супутнього перитуморозного запального процесу, а також був вищим у курців, жінок порівняно з чоловіками і хворих після досягнення 60-річного віку.

Дослідженнями концентрації 8-охоdGu на рівні субклітинних структур встановлено, що хірургічне лікування хворих на КРР за рахунок операційної травми індукує поглиблення оксидативного стресу, яке супроводжується високим

рівнем пошкодження ДНК клітин слизової оболонки товстої кишки за межами пухлинного росту [11]. Автори відмітили, що в клітинах прямої кишки зміни, зумовлені РФК, є більш глибокими порівняно з ободовою кишкою, а мітохондріальна ДНК характеризується більш високим рівнем окисної модифікації, ніж ядерна.

Таким чином, дослідження останніх років дозволили удосконалити кількісну оцінку продуктів окиснення гуанінових основ у біологічних середовищах і тканинах, характеризуючи їх як дуже важливий біомаркер для процесів канцерогенезу, старіння і дегенеративних захворювань. Більшість доступної наукової інформації пов'язана з вивченням значення окисної модифікації ДНК у виникненні генетичної нестабільності і розвитку пухлинної патології. Поряд з цим, ряд дослідників констатують, що маркери окисних пошкоджень ДНК можна з успіхом використовувати в клінічній онкології для встановлення ступеня ризику розвитку пухлинної патології, її ранньої діагностики, визначення індивідуального прогнозу і моніторингу ефективності протипухлинної терапії, а їх реєстрація в сечі, на відміну від багатьох інших показників оксидативного стресу, які застосовують у клініці і наукових дослідженнях, дозволяє оцінити інтенсивність перебігу інтрацелюлярних процесів.

#### Література

1. Бурлака А.П. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі / А.П. Бурлака, Є.П. Сидорчик. – К.: Наукова думка, 2006. – 228 с.
2. Activation of TLR-9 induces IL-8 secretion through peroxynitrite signalling in human neutrophils / L. Jozsef, T. Khreiss, D.E. Kebir [et al.] // *The J. of Immunology*. – 2006. – Vol. 176, № 2. – P. 1195-1202.
3. Altieri F. DNA damage and repair: from molecular mechanisms to health implications / F. Altieri, C. Grillo, M. Macerani // *Antioxid Redox Signal*. – 2008. – Vol. 10. – P. 891-930.
4. An extracellular DNA mediated bystander effect produced from low dose irradiated endothelial cells / A.V. Ermakov, M.S. Kon'kova, S.V. Kostyuk [et al.] // *Mutation Research*. – 2011. – Vol. 712, № 1-2. – P. 1-10.
5. Bystander effect development in human mesenchymal stem cells after exposure to adaptive dose of X-radiation / A.V. Ermakov, M.S. Kon'kova, S.V. Kostyuk [et al.] // *Radiationaia Biologiya, Radioecologia*. – 2010. – Vol. 50, № 1. – P. 42-51.
6. Can 8-oxo-dG be used as a predictor for individual radiosensitivity? / S. Haghdoost, P. Svoboda, I. Näslund [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2001. – Vol. 50, № 2. – P. 405-410.
7. Cooke M.S. Does measurement of oxidative damage to DNA have clinical significance? / M.S. Cooke, R. Olinski, M.D. Evans // *Clin Chim Acta*. – 2006. – Vol. 365, № 1-2. – P. 30-49.
8. Cooke M.S. Measurement and meaning of oxidatively modified DNA lesions in urine / M.S. Cooke, R. Olinski, S. Loft // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2008. – Vol. 17, № 1. – P. 3-14.
9. Development of the adaptive response and bystander effect induced by low-dose ionizing radiation in human-mesenchymal stem cells / A.V. Ermakov, M.S. Kon'kova, S.V. Kostyuk [et al.] // in *Proceedings of the 6th International Conference on Circulating Nucleic Acids in Plasma and Serum (CNAPS '11)*. – 2011. – P. 225-231.

10. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage: Mechanisms, repair and disease / M. Dizdaroglu // *Cancer Letters*. – 2012. – Vol. 327, № 1-2. – P. 26-47.
11. Effect of surgical stress on nuclear and mitochondrial DNA from healthy sections of colon and rectum of patients with colorectal cancer / L. Potenza, C. Calcabrini, R.D. Bellis [et al.] // *J Biosci*. – 2011. – Vol. 36, № 2. – P. 243-251.
12. European Standards Committee on Urinary (DNA) Lesion Analysis, Toward consensus in the analysis of urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a noninvasive biomarker of oxidative stress / European Standards Committee on Urinary (DNA) Lesion Analysis / M.D. Evans, R. Olinski, S. Loft [et al.] // *FASEB J*. – 2010. – Vol. 24, № 4. – P. 1249-1260.
13. Extracellular DNA fragments: factors of stress signaling between X-irradiated and nonirradiated human lymphocytes / A.V. Ermakov, S.V. Kostyuk, M.S. Kon'kova [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 1137. – P. 41-46.
14. IFN- $\gamma$  primes RAW264 macrophages and human monocytes for enhanced oxidant production in response to CpG DNA via metabolic signaling: roles of TLR9 and myeloperoxidase trafficking / Y. Adachi, A.L. Kindzelskii, A.R. Petty [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2006. – Vol. 176, № 8. – P. 5033-5040.
15. Increase in CpG DNA-induced inflammatory responses by DNA oxidation in macrophages and mice / H. Yoshida, M. Nishikawa, T. Kiyota [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2011. – Vol. 51, № 2. – P. 424-431.
16. Influence of X-ray and/or CpG-DNA induced oxidative stress on adaptive response in human lymphocytes / M.S. Kon'kova, A.V. Ermakov, L.V. Efremova [et al.] // *International Journal of Low Radiation*. – 2010. – Vol. 7, № 6. – P. 446-452.
17. Lee S.F. Assessment of oxidative stress-induced DNA damage by immunofluorescent analysis of 8-oxodG / S.F. Lee, S. Pervaiz // *Methods Cell Biol*. – 2011. – Vol. 103. – P. 99-113.
18. Mitochondrial DNA and anti-mitochondrial antibodies in serum of autistic children / B. Zhang, A. Angelidou, K.D. Alysandratos [et al.] // *J. of Neuroinflammation*. – 2010. – Vol. 7. – P. 80-85.
19. Oxidation of DNA: damage to nucleobases / S. Kanvah, J. Joseph, G.B. Schuster [et al.] // *Acc Chem Res*. – 2010. – Vol. 43, № 2. – P. 280-287.
20. Oxidative damage to guanine nucleosides following combination chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin / S. Afzal, S.A. Jensen, J.B. Sorensen [et al.] // *Cancer Chemother Pharma*. – 2012. – Vol. 69, № 2. – P. 301-307.
21. Oxidative status in the lungs associated with tobacco smoke exposure / S. Doruk, H. Ozyurt, H. Inonu [et al.] // *Clin Chem Lab Med*. – 2011. – Vol. 49, № 12. – P. 2007-2012.
22. Oxidized Extracellular DNA as a Stress Signal in Human Cells / A.V. Ermakov, M.S. Konkova, S.V. Kostyuk [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – Vol. 2013. – Article ID 649747. – 12 p.
23. Prognostic significance of oxidative DNA damage evaluated by 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in patients undergoing radical nephrectomy for renal cell carcinoma / H. Miyake, I. Hara, S. Kamidono [et al.] // *Urology*. – 2004. – Vol. 64, № 5. – P. 1057-1061.
24. Role of extracellular DNA oxidative modification in radiation induced by stander effects in human endothelial cells / S.V. Kostyuk, A.V. Ermakov, A.Y. Alekseeva [et al.] // *Mutation Research*. – 2012. – Vol. 729, № 1-2. – P. 52-60.
25. Small field radiotherapy of head and neck cancer patients is responsible for oxidatively damaged DNA/oxidative stress on the level of a whole organism / K. Roszkowski, D. Gackowski, R. Rozalski [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2008. – Vol. 123, № 8. – P. 1964-1967.
26. The level of oxidative stress and the expression of genes involved in DNA-damage signaling pathways in depressive patients with colorectal carcinoma / Y.C. Wei, F.L. Zhou, D.L. He [et al.] // *J. Psychosom. Res*. – 2009. – Vol. 66, № 3. – P. 259-266.
27. Valavanidis A. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis / A. Valavanidis, T. Vlachogianni, C. Fiotakis // *J. of Environmental Science and Health C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*. – 2009. – Vol. 27, № 2. – P. 120-139.
28. Van der Vaart M. Circulating DNA: its origin and fluctuation / M. van der Vaart, P.J. Pretorius // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 1137. – P. 18-26.
29. Van H.B. Role of mitochondrial DNA in toxic responses to oxidative stress / H.B. Van, V. Woshner, J.H. Santos // *DNA Repair (Amsterdam)*. – 2006. – № 5. – P. 145-152.

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОКИСЛИТЕЛЬНО-МОДИФИЦИРОВАННОЙ ДНК И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ОКСИДНЫХ МОДИФИКАЦИИ ДНК ПРИ ДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ АГЕНТОВ РАДИАЦИОННОЙ ПРИРОДЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*В.В. Голотюк, В.Р. Романчук, Б.В. Доскалюк, Л.О. Попович*

**Резюме.** В статье представлен анализ современных научных исследований, посвященных изучению механизма повреждения ДНК в результате воздействия на организм человека окислительных агентов радиационной природы; рассмотрены молекулярные маркеры модификации ДНК и их диагностическое значение в клинической онкологии. В статье описано влияние окислительной модификации ДНК на возникновение генетической нестабильности и развитие опухолевой патологии.

Особое внимание было уделено возможности осуществлять оценку интенсивности течения неопластических процессов и анализировать эффективность противоопухолевой терапии с помощью молекулярных маркеров повреждения генетического аппарата.

**Ключевые слова:** окислительно-модифицированная ДНК, маркеры окислительных повреждений ДНК, мониторинг эффективности противоопухолевой терапии, клиническая онкология.

**BIOLOGICAL EFFECTS OF OXIDATIVE MODIFIED DNA AND DIAGNOSTIC VALUE  
OF DNA OXIDATIVE MODIFICATION MOLECULAR MARKERS UNDER THE INFLUENCE  
OF IONISING RADIATION (REVIEW OF THE REFERENCES)**

*V.V. Holotiuk, V.R. Romanchuk, B.V. Doskaliuk, L.O. Popovych*

**Abstract.** The article presents an analysis of current research studying the mechanism of DNA damage as a result of the effect of radiation oxidizing agents on human body; considered molecular markers of DNA modifying and their diagnostic value in clinical oncology. This article describes the impact of oxidative modification of DNA in genetic instability emergence and development of tumor diseases.

Special attention was paid to the possibility of assessing the intensity of the flow of neoplastic processes and analyzing the effectiveness of anticancer therapy by using molecular markers of damage of the genetic apparatus.

**Key words:** oxidation-modified DNA, markers of oxidative DNA damage, monitoring the effectiveness of anticancer therapy, clinical oncology.

State Higher Educational Institution  
«Ivano-Frankivsk National Medical University» (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 3 (79). – P. 202-206

Надійшла до редакції 11.06.2016 року