ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-006:535.23 (470.325)

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РАДИАЦИОННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА: ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ «МАЛЫХ» ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Т.П. ГОЛИВЕЦ
Б.С. КОВАЛЕНКО
Д.В. ВОЛКОВ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: golivets@yandex.ru

Представлен взгляд исследователей на современное понимание проблемы оценки эффектов «малых» доз ионизирующего излучения. Дискуссионными вопросами являются не только различные гипотезы и концепции, касающиеся в основном канцерогенного действия малых доз ионизирующего излучения на организм человека, но и само определение «малых» доз в количественном их выражении.

Ключевые слова: «малые» дозы ионизирующего излучения, стохастические эффекты, линейная беспороговая концепция, радиационный гормезис, адаптивный ответ.

Введение. В начале 70-х годовпрошлого столетия научные приоритеты стали концентрироваться на фундаментальных исследованиях механизмов биологического действия так называемых «малых» доз ионизирующей радиации (ИИ), возможные эффекты которых получили название стохастических (вероятностных) отдалённых последствий действия радиации. Особую значимость такие исследования приобрели в последние два–три десятилетия. Это обусловлено тем, что в результате стремительного развития атомной энергетики, широкого внедрения в медицинскую практику новых технологий диагностики и лечения с использованием лучевых методов, расширился круг лиц, имеющих, по роду своей профессиональной деятельности и как пациенты, контакт с источниками ионизирующей радиации [1-3].

Кроме того, после аварий на ряде объектов атомной промышленности, испытаний атомных бомб, достаточно большие группы населения вынуждены проживать в регионах, где радиационный фон повышен в результате радиоактивного загрязнения местности [2, 4, 5].

Россия в этом плане занимает одно из первых мест среди всех регионов на пяти континентах [6].

Авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), произошедшая 26 апреля1986 г., несомненно, надолго определила экологическое неблагополучие на весьма обширных территориях. В результате аварии радионуклидами были загрязнены территории девятнадцати административных областей России. Загрязнение почв, обусловленное аварией, с плотностью 1 Ки/кв. км и выше, охватывает более 57,5 тыс. кв. км, что составляет 1,6% площади европейской части России [7].

Критерием опасности облучения исследователи считают учащение случаев онкологических заболеваний и генетических нарушений по отношению к спонтанному уровню. Именно поэтому проблема влияния малых доз облучения на здоровье населения на многие годы останется в сфере внимания онкологов, эпидемиологов, медицинских генетиков, руководителей органов здравоохранения. Новый импульс к пониманию популяционных медицинских последствий воздействия малых доз радиации, несомненно, даст авария на АЭС в Фукусиме.

Анализ литературы свидетельствует, что в настоящее время в оценке эффектов облучения в «малых» дозах существуют три не только различных, но и противоположных точки зрения. Одни исследователи указывают на повышенную опасность «малых» доз, другие, исходя из линейной беспороговой концепции, отвергают какие-либо особенности их эффектов, третьи показывают на

существование радиационного гормезиса, т.е. позитивного действия ИИ. Далее мы рассмотрим каждую из указанных точек зрения подробнее.

Проблема оценки стохастических эффектов воздействия ионизирующих излучений. Как известно, все биологические эффекты и последствия действия ИИ на человека принято разделять на два класса: детерминированные и стохастические. Детерминированные – это клинически значимые эффекты, которые проявляются в виде явной патологии, например острой или хронической лучевой болезни, лучевых ожогов. Главной отличительной особенностью детерминированных эффектов является их пороговый характер. Степень тяжести таких эффектов напрямую зависит от поглощенной дозы облучения: чем больше доза, тем тяжелее поражение. Детерминированные эффекты, как правило, возникают при значительных дозах облучения в основном за счет гибели большей части клеток в поврежденных органах или тканях.

Для стохастических эффектов, в отличие от детерминированных, по современным представлениям, не существует дозового порога. Это означает, что реализация стохастических эффектов теоретически возможна при сколь угодно «малой» дозе облучения, при этом вероятность их возникновения тем меньше, чем ниже доза [8].

Стохастические эффекты воздействия ионизирующих излучений на организмбыли неоднократно изучены при проведении эпидемиологических исследований на многочисленных контингентах людей. Основные исследования проведены среди лиц, выживших после атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки, пациентов облученных по медицинским показаниям (терапевтическое или диагностическое облучение) и у населения, проживающего в зонах с повышенным радиационным фоном [9-11].

Опубликованные материалы этих исследований свидетельствуют, что в популяции, включающей все возрастные группы, эффекты облучения в дозах 100 мЗв и менее развиваются так редко, что они не превышают 95% интервала достоверности частоты смерти от спонтанного рака [10].

Следовательно, радиационные последствия при малых дозах на популяционном уровне оценить сложно. Биологические эффекты действия малых доз радиации продолжают оставаться предметом активных дискуссий [12-16].

Прежде всего, среди исследователей обсуждается вопрос о так называемом «безопасном пороге нормы» облучения, поскольку эта проблема актуальна, как для изучения медицинских последствий радиационных катастроф, так и для научного обоснования норм радиационной безопасности [5, 12, 17, 18].

При этом количественная оценка малых доз, а также характер возможных последствий облучения остаются проблемами, сталкивающимися с серьезными научными и методическими трудностями [15, 19-21].

В большинстве случаев для получения сколько-нибудь сопоставимых количественных оценок риска радиационного канцерогенеза при эпидемиологических исследованиях проблему ограничивают выяснением зависимости доза–эффект. В таком случае, поглощенную организмом (в лучшем случае тканью, органом), энергию ионизирующих излучений выражают в величинах эквивалентной дозы (Зв), а эффект – как сумму новообразований за весь жизненный цикл (иногда, если позволяет выборка, выделяют их локализацию, латентный период и т.д.). Указанный подход основан на предположении, что частота рака пропорциональна дозе [2, 22].

Однако сложности и неопределенности этим не устраняются при выяснении канцерогенного эффекта в области действия малых доз, когда для получения достоверных данных требуется изучение в течение жизни однородной многомиллионной популяции людей, не подвергающихся влиянию модифицирующих факторов [23].

Прежде всего, следует заметить, что верхняя граница «малых» доз определяется поразному в различных областях радиобиологии. Вопрос, какие дозы считать «малыми», зависит от критерия оценки. В радиобиологии понятие «малая доза» обычно связывают с величиной дозы, при которой исследуемый эффект начинает проявляться [2, 8, 20].

За основу были взяты «прямые эксперименты на животных» (куда вошел и человек), наиболее чувствительной тест-системой оказались цитогенетические повреждения, а конкретно – нестабильные аберрации в лимфоцитах. Для такого показателя зависимость «доза–эффект» вплоть до 20–40 мГр редкоионизирующей радиации, носит практически линейный характер, а вклад квадратичной компоненты (характеризующей двухтрековые взаимодействия) не более 9–17%. Именно поэтому малыми дозами с радиобиологической позиции Научный комитет по действию атомной радиации при ООН (НКДАР-1993 и НКДАР-2000) считает 20-40 мГр [5].

Существуют также подходы, основанные на микродозиметрических исследованиях, по которым «малой» можно считать дозу, когда критическая мишень (ядро, клетка) получает в среднем не более одного радиационного события. К такому событию относят единичный проход ионизирующей частицы через мишень [19].

При этом верхняя граница «малых» доз для редкоионизирующего излучения устанавливается на уровне 0,2 мГр [24].

В свою очередь, с позиций медицинского (эпидемиологического) подхода за «малые» дозы принимаются такие, которые не вызывают заметных нарушений жизнедеятельности, поэтому некоторыми авторами предлагается за «малые» дозы принимать дозы ниже 500 мГр для млекопитающих и дозы ниже 200 мГр для человека [25].

Начиная с 2000 г. целый ряд официальных международных и национальных организаций и институтов (даже научная группа в рамках НКДАР) перешли на новое понимание границы малой дозы для рентгеновского и γ-излучения: – в 100 мГр [22].

Однако позднее были опубликованы данные ряда исследований, показывающие, что канцерогенная опасность при «малых» дозах облучения в 20–30 раз выше значений, представляемых НКДАР и Международным Комитетом по радиационной защите (МКРЗ) и что действующие нормативы недостаточно строги и могут привести к нежелательному риску [26] .

Существует также категория публикаций, в которыхлибо с позиции собственной теории, либо на основании экспериментов, авторы приходят к заключению об усилении эффекта облучения со снижением дозы. Согласно этой гипотезе, в области «малых» доз риск возникновения рака на единицу дозы значительно выше, чем при «больших» дозах [18, 27].

Однако правомочность этих заключений подвергается большой критике, и даже делается вывод на основании более широкой выборки о существовании горметических эффектов [28, 29].

Большинство исследователей придерживается точки зрения, что к«малым» дозам целесообразно относить дозы 0,1 Зв и ниже, а низкой считать мощность дозы 0,1 Зв/год и ниже [8].

Очевидно, что выбор зависимости эффекта от дозы является спорным. Этот выбор различен для исследователей, с одной стороны, – расставляющих акценты в научной плоскости, с другой, – для некоторых специалистов по радиационной защите, которые настаивают на предупредительном принципе.

Так, например, авторы отдельных публикаций указывают, что фактически невозможно исключить канцерогенный эффект низких доз радиации, как и химических канцерогенов даже для покоящихся тканей [30].

Другие рассуждают, что даже для очень малых доз, где вероятность канцерогенного эффекта низка, должен иметься практический порог, или же другие зависимости, типа квадратичной [16].

В тоже время, согласно современной позиции НКДАР, никакая реальная эпидемиология области малых доз априори не способна выявить достоверные относительные риски стохастических эффектов [5].

Тем более, теоретическая вероятность небольшого канцерогенного эффекта при низких дозах не доказывает, что зависимость «доза–эффект» обязательно линейна. Например, частота развития солидных опухолей в Хиросиме и Нагасаке описывается линейной зависимостью от дозы, а лейкемий – нет, что ставит вопрос о различии в механизмах канцерогенеза для различных типов рака и указывает на неприемлемость линейной беспороговой зависимости (ЛБЗ) для оценки риска радиационно-индуцируемых опухолей, обосновывая предполагаемый порог защитными механизмами [31].

Наконец, поскольку люди подвергаются большому разнообразию канцерогенных веществ, возможность синергических взаимодействий также не должна исключаться [16].

Таким образом, если существование порога для детерминированных эффектов доказано абсолютно точно, то отсутствие порога для стохастических эффектов является скорее гипотезой, обсуждению которой посвящены десятки научно-исследовательских работ.

Линейная беспороговая концепция. В 1965 г. МКРЗ выдвинул линейную беспороговую концепцию (ЛБК) и объяснил этот выбор следующим образом: «Поскольку о существовании пороговой дозы неизвестно, предполагается, что даже самые малые дозы дают пропорционально малый риск индукции малигнизации. Сходным образом, вследствие недостатка сведений о характере зависимости „доза–эффект“ при индукции малигнизации у человека, особенно при тех уровнях доз, которые важны для радиологической защиты, Комитет не видит никакой практической альтернативы для целей радиологической защиты принятию предположения о линейной зависимости между дозой и эффектом, а также того, что доза действует кумулятивно. Комитет знает, что предположения о беспороговости и о полной аддитивности всех доз могут быть некорректны, но вряд ли они будут вести к недооценке риска» [32, 33].

Нужно заметить, что довольно большое число специалистов из области радиационной защиты все еще твердо придерживаются ЛБК. Прежде всего, философия радиационной защиты основана на том осторожном предположении, что даже малые дозы ионизирующей радиации (с соответственно малой вероятностью) все же могут индуцировать передающееся по наследству повреждение и привести к радиогенному раку. Сторонники ЛБК рассуждают следующим образом: « Несмотря, что очень низкие дозы (порядка нескольких мЗв) с позиций радиационной защиты приведут к очень незначительным увеличениям частоты неблагоприятных эффектов для здоровья, тем не менее, необходимы наблюдениях и таких эффектов, особенно в регионах с высоким естественным радиоактивным фоном (ЕРФ), в областях техногенных катастроф типа Чернобыля, где имеются радиоактивные загрязнения» [34].

Научная корректность ЛБК в течение двух прошедших десятилетий была поводом для многочисленных дискуссий [35].

Использование линейной экстраполяции от высоких доз до нуля подразумевает, что «одна молекула может причинить рак». Однако такое утверждение игнорирует факт естественного крупномасштабного процесса репарации ДНК [36].

Дело в том, как считает M. Tubiana, (1999) единое мутационное событие может привести к клиническому раку, но при отсутствии клеточной пролиферации или стимуляции (promotion), подобная вероятность весьма невелика. Возможность индукции и прогрессии от повреждения ДНК до клинического рака, вероятно, будет находиться под сильным влиянием других повреждений, образовавшихся в той же самой клетке или в окружающих клетках [16].

Как замечает A.M. Kellerer (2000), молекулярные механизмы канцерогенеза не настолько выяснены, чтобы стали возможными предсказания на основе расчетов. Особенно важно то, что коэффициенты риска для радиационной защиты не должны быть основаны на экстраполяции наблюдений, полученных после облучения в средних или высоких дозах [34].

По заключениюJ. M. Cuttler (2000) была сделана фундаментальная научная ошибка, когда линейную зависимость, характерную для рака при высоких дозах, распространили на диапазон малых доз, где не имеется никаких статистически значимых данных относительно избыточных случаев рака. Постулированное, исходя из ЛБК увеличение частоты раков из-за облучения в малой дозе, ниже 30 сГр, даже если бы оно было истинно, все равно «затенялось» бы статистическими вариациями в спонтанной частоте возникновения фатального рака у приблизительно 25% населения [37].

Заслуживает большего внимания возможность эффекта низких доз (10–20 мЗв) на плод, облученный *inutero* [38], но следует отметить, что быстро делящиеся незрелые клетки зародыша не сопоставимы с солидной тканью, а скорее аналогичны костному мозгу.

Многие известные радиобиологи заявляют, что развитие клеточного рака и опухолей в составе целого организма является комплексным, повторяющимся, прогрессирующим процессом. Это устраняет правомерность положения ЛБК о том, что простое стохастическое «попадание» кванта в ДНК способно привести к канцерогенезу [39, 40].

Отсутствие любого обнаруживаемого эффекта при изменениях ЕРФ, который колеблется от 1,5 мЗв в одних регионах до 100 мЗв в других [41, 42], также не совместимо с ЛБК.

Таким образом, в процессе многолетних исследований определились и до сих пор существуют две точки зрения о возможности развития радиационно-индуцированных биологических эффектов вследствие воздействия малых доз ионизирующего излучения на организм: пороговая и беспороговая концепции. Пороговая концепция утверждает, что существует значение дозы излучения, ниже которой вероятность биологического эффекта равна нулю. В таком случае риск развития радиационно-индуцированных заболеваний прямо пропорционален дозе облучения, при этом всякая дополнительная доза облучения еще больше увеличивает эту вероятность [2, 27, 43].

Сторонники пороговых гипотез также считают первичное поражение ИИ внутримолекулярных связей репарируемым, а в процессе пролиферации добавляется возможность элиминации поврежденных клеток, что и приводит к нулевому эффекту при низких дозах излучения и к значительно меньшему выходу стохастических эффектов по сравнению с ожидаемыми, рассчитанными на основе линейной беспороговой зависимости [8, 44].

В свою очередь, сторонники беспороговой концепции склонны утверждать, что сколько угодно малому уровню воздействия радиационного фактора соответствует отличная от нуля вероятность развития болезней или патологических состояний [5, 17].

В таких исследованиях показано, что канцерогенный эффект ионизирующего излучения (ИИ), не зависит от вида и формы воздействия [13].

Иными словами, сторонники беспороговой зависимости эффекта от дозы исходят из безусловной, т.е. беспороговой инициации повреждения от ИИ, энергия которых выше энергии внутримолекулярных связей клетки.

Как замечают K. Trott, Rosemann (2000), отсутствие порога не является результатом научного анализа, но предположением априори, присущем всем моделям, используемым в канцерогенезе и в радиационном канцерогенезе в частности [15].

К сожалению на сегодняшний день можно констатировать, что объективная ситуация с выходом стохастических эффектов в области малых доз радиации, несмотря на наличие радиобиологических данных «за» и «против» ЛБК остается во власти неопределенности [3].

Действительно, некоторые зависимости «Доза–эффект», наблюдаемые при эпидемиологических обследованиях, кажутся линейными. Однако главной причиной этого, вероятно, является не хаотичность внутриклеточных событий, а простое следствие из того факта, что чувствительность к радиогенному раку может широко варьировать среди индивидуумов в популяции [45, 46].

Научный комитет ООН по действию атомной радиации и Международный комитет по радиационной защите пришли к выводу, что доказано только два основных вида стохастических эффектов облучения. Первый возникает в соматических клетках и может быть причиной развития рака у облученного индивида. Второй вид, появляющийся в зародышевой ткани половых желез, может привести к наследуемым нарушениям у потомства облученных людей [5].

Важно подчеркнуть, что если возможность индукции злокачественных опухолей у облученных людей является фактом, доказанным рядом научных исследований [25, 47], то до настоящего времени прямых научных подтверждений генетически обусловленных эффектов облучения человека не получено [21, 48].

Специалисты в области радиационной генетики обращают внимание на важное обстоятельство, не учитываемое экспертами НКДАР при оценке генетического риска. Дело в том, что индуцированные радиацией мутации и их возможные фенотипы до сих пор рассматривались как возникшие у индивидуумов с нормальным генотипом, не имеющим других мутационных изменений. На самом деле, как следует из представленных материалов, 73,8% людей в норме являются носителями тех или иных серьезных мутационных изменений (иногда двух или даже трех), влияющих на жизнеспособность человека. Из этого следует, что в реальных популяциях индуцированные излучениями мутации в 73,8% случаев будут возникать у индивидуумов уже имеющих серьезные генетические отклонения [46].

Формирование механизмов радиационного канцерогенеза, у пациентов с генетической предрасположенностью к онкологическому процессу, подтверждаются данными исследований на клеточном и молекулярном уровнях *invitro*[49].

Однако располагая прямыми данными о наличии генетических эффектов у других биологических объектов (растения, клеточные культуры, микроорганизмы, мелкие лабораторные животные), МКРЗ в целях исключения возможной недооценки их значимости признал необходимым включить наследственные эффекты в перечень стохастических последствий облучения человека [22].

В обзоре K.R. Trott (2000) рассмотрены результаты исследований в области радиационного молекулярного канцерогенеза с целью определения их значения для зависимости «доза–эффект» в случае рака, индуцированного радиацией в низких дозах и при низких уровнях (мощностях) доз. Высказано мнение, что ЛБК может использоваться в области радиационной защиты как простой и удобный метод оптимизации процедур и инструкций, но не должна рассматриваться как строгое научное основание, непосредственно полученное из современного понятия о процессах, участвующих в развитии радиационного канцерогенеза. Важным умозаключением K.R. Trott было то, что раковые клетки не являются непосредственным результатом начальных повреждений ДНК, инициированных радиацией [15].

Кроме того, автор этого обзора дает ретроспективную оценку эпидемиологическим исследованиям, заключая, что эпидемиологические данные все-таки остаются эталонным тестом для оценки риска, поскольку предоставляют сведения о частоте индуцированного радиацией рака от достигнутого возраста. Также замечено, что любая гипотеза о механизмах, о дозе, о временной зависимости или о типе связанного с радиацией заболевания, которая не совместима с доступными эпидемиологическими данными, должна рассматриваться как необоснованная. Это мнение поддержано и другими исследователями [47].

Радиационный гормезис. В отдельных обзорах, суммированы данные о молекулярных и клеточных последствиях облучения ионизирующим излучением в малых и относительно малых дозах (десятые доли сантигрэя – 50 сГр и выше).Рассмотрены эффекты на уровне генома – повреждения ДНК и их репарация, модификация структуры хроматина, апоптоз и цитогенетические повреждения, экспрессия генов и синтез новых белков, а также отдаленные последствия лучевого воздействия (неопластическая трансформация, мутагенез и др.). Изучены изменения структуры и состава клеточных мембран, стимуляция пролиферации, модификация систем антиоксидантной защиты. При этом сделан вывод, что в диапазоне дозы до 2 сГр включительно не обнаружено повреждающих эффектов излучения, но в этой области отмечаются проявления гормезиса. Некоторый риск появляется при дозе от 2 до 5 сГр, где зарегистрирован нижний предел тестируемых цитогенетических повреждений.

Поскольку доза 2-5 сГр в наибольшей степени благоприятствует проявлению радиоадаптивного ответа, этот диапазон может быть назван зоной отчетливых "условно благоприятных" и неотчетливых повреждающих эффектов излучения. При большей дозе (в особенности, начиная с 10 сГр) выраженность неблагоприятных эффектов излучения возрастает и появляется значимый риск проявления отдаленных последствий. Уровень цитогенетических повреждений повышается и начинает линейно зависеть от дозы излучения, а эффекты гормезиса и радиационной адаптации выражены слабо или вовсе отсутствуют [50].

Методология молекулярной радиобиологии и молекулярной генетики, позволяющие все глубже и глубже проникать в структуру живого, корректно выявляют эффекты все меньших и меньших доз. В опубликованном исследовании зарубежных радиобиологов было обнаружено, что облучение фибробластов рентгеновскими лучами в дозе 1 мГр приводит к двухкратному повышению уровня двунитевых разрывов в ДНК [51].

Однако указанное увеличение уровня нерепарированных разрывов было отмечено для покоящейся клеточной популяции. Как только клетки начинали делиться, показатель возвращался к норме. Авторы указанной работы полагают, что включается защитный механизм апоптоза, элиминирующий клетки, несущие повреждения (заметим, без деления клеток нет канцерогенеза и мутагенеза).

С этой точки зрения выявленный феномен столь малой дозы, как 1 мГр, может рассматриваться как стимуляция защитного механизма, который удалит наиболее слабые клетки (то есть, с наиболее слабыми механизмами репарации, что и сделало возможным индукцию в них повреждений после «флюорографической» дозы).

Как считают авторитетные специалисты в области радиобиологии [52], большинство эффектов, выявленных для самых малых доз облучения, могут быть уверенно отнесены к стимулирующим (как это имеет место, например, в случае радиоадаптивного ответа после воздействия доз в 0,2–20 мГр). И не важно, была ли эта клетка непосредственно облучена, или получила сигнал о радиационном воздействии от другой клетки, пораженной излучением («эффект свидетеля»).

Результаты изучения облученных когорт в результате атомных бомбардировок [10], а также людей, проживающих в областях с повышенным ЕРФ и в регионах с высокими уровнями радоновой экспозиции и др. [53], демонстрируют в большем числе благоприятные, гормезисные эффекты радиации в малых дозах.В частности, в монографии Л.А. Булдакова и В.С. Калистратовой (2005), представлено множество фактов гормезиса и наличия порогов не только для редко-, но и для плотноионизирующего излучения [28].

В современной литературе имеется огромный массив сведений об обнаруженном благоприятном эффекте на здоровье людей после тотального облучения тела в диапазоне малых доз [14].

При этом следует заметить, что вопрос о соотношении гормезисных и повреждающих эффектов излучения все же достаточно сложен [40].

Окончательно не ясно, обусловливают ли они повреждающи*е* эффекты, а не стимулирующие и даже не защитные [39].

Однако во всех пяти томах Отчета НКДАР ООН (2000 г.) практически не имеется данных о каких-либо эффектах, которые можно отнести к повреждающим, ниже дозы 20 мГр [5].

Еще более сложен вопрос об облучении юного организма. Здесь пороговые дозы повреждающих эффектов снижены порой чрезвычайно. Например, показано увеличение частоты опухолеобразования у детей, облучавшихся *inutero* в столь малых дозах [54], как 10–20 мГр (рентгенодиагностика матерей в 1940–1950-х гг.).

В молодом возрасте способность радиации стимулировать репаративные процессы (адаптивный ответ) очень снижена, а для клеток плода отсутствует вообще. Поэтому вероятность благоприятных эффектов излучения на детский организм кажется проблематичной. Данный вопрос требует дальнейшего более углубленного изучения [55].

В конечном итоге, каковы же должны быть критерии того, реализуется ли «чувствительность» клетки к облучению в малых дозах в поражение, или же в благоприятные для всего организма последствия? Критерием истины, как считают некоторые исследователи [21], должна быть все-таки практика, и выводы радиобиологических исследований, обнаруженные на молекулярном и клеточном уровнях, не должны противоречить выявленным эффектам на весь организм и, соответственно, на популяцию в целом. Например, не выявлено никакого повышения частоты наследственных патологий у детей – потомков облученных родителей ни в Японии, ни после аварии на ЧАЭС, ни на территориях с увеличенным ЕРФ [11, 21].

В тоже время многолетние наблюдения за лицами, облученными в малых дозах в результате аварии на ЧАЭС, показали, что у ликвидаторов (средняя поглощенная доза около 100 мГр) наблюдается статистически значимый рост возникновения лейкозов [56].

У детей, проживающих на загрязненных территориях, в том числе и тех, у кого щитовидная железа облучена в малой дозе, зафиксировано увеличение развития рака щитовидной железы [57-59].

Поэтому указанные «эффекты Чернобыля» можно считать свидетельством в пользу беспороговой концепции, хотя нельзя исключить наличия порога в более низком диапазоне малых доз.

Таким образом, за сто с лишним лет, прошедших со времени открытия рентгеновских лучей, накоплен огромный фактический материал по радиационным реакциям на всех уровнях биологической организации: начиная от молекулярного до популяционного. К сожалению, до настоящего времени не сформирована единая точка зрения о механизме канцерогенного действия малых доз радиации, как на клеточном, организменном, так и на популяционном уровне [60].

Биологические эффекты радиационных воздействий остаются предметом предположений, научных дискуссий, логических умозаключений. Несомненно, решать проблему малых доз радиации необходимо комплексно, сочетая теоретические исследования с экспериментальными и эпидемиологическими данными. Как показали наши многолетние наблюдения, без знания общих закономерностей развития спонтанной онкологической заболеваемости, невозможно объективно оценить механизм формирования радиогенной онкопатологии на популяционном уровне [61].

В интересующем нас аспекте в настоящее время важен вопрос: являются ли малые дозы радиации инициирующим фактором опухолевого роста или они реализуют эффект промоции, именно в той части популяции, которая имеет генетическую предрасположенность к заболеванию ЗНО? Если рассматривать радиационный канцерогенез с позиций общих закономерностей развития онкологической патологии на популяционном уровне и, тем более, в той части, где заболеваемость фиксируется только у населения, имеющего генетическую онкологическую предрасположенность, то можно усомниться в генотоксическом действии малых доз радиации [35].

По всей вероятности, видимый эффект роста онкологической заболеваемости не связан с их прямым действием на геном человека, а реализуется за счет опосредованных механизмов по принципу промоции канцерогенеза [30, 62-65].

Мы полагаем, что только комплексный анализ популяционных закономерностей развития ЗНО у населения, длительный период времени проживающего на территориях подверженных влиянию малых доз радиации, позволит пролить свет на интересующую нас проблему. В конечном итоге, результаты таких исследования будут использованы при разработке мероприятий скрининга, ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований, что обеспечит наиболее результативное оказание помощи онкологическим больным.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы в направлении (№ НК-630/1 внешний грант) «Оценка влияния малых доз радиации на формирование онкологической заболеваемости в районах, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС»

Литература

1. Алексахин, Р.М. Дозы облучения человека и биоты в современном мире: состояние и некоторые актуальные проблемы [Текст] / Р.М. Алексахин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009. – № 4. – С. 25-31.

2. Ильин, Л. А. Биологическое действие инкорпорированных радионуклидов и основы защиты организма / Л. А. Ильин, В. С. Калистратова // Радиационная медицина : руководство для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности : в 4 т. / Гос. науч. центр Рос. Федерации, Ин-т биофизики ; под общ. ред. Л. А. Ильина. – М., 1999-2004. – Т. 1 : Теоретические основы радиационной медицины / [подгот.: М. В. Васин и др.]. – М., 2004. – С. 604-653.

3. The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection [Text] / ed. J. Valentin ; International Commission on Radiological Protection. – Oxford : Published for the International Commission on Radiological Protection by Elsevier, 2007. – 332 p. – (Annals of the ICRP ; vol. 37, № 2-4).

4. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры / Р. М. Алексахин, Л. А. Булдаков, В. А. Губанов [и др.] ; под ред. Л. А. Ильина, В. А. Губанова. – М. : ИздАТ, 2001. – 751 с.

5. Sources and effects of ionizing radiation [Text]: UNSCEAR 2006 report to the General Assembly, with scientific annexes : 2 vol. / United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. – New York : United Nations, 2008. – Vol. 2. Annex C : Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. – 80 p.

6. Вакуловский, С. М. Радиационная обстановка на территории России, пострадавшей от аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / С. М. Вакуловский // Чернобыль: экология, человек, здоровье : науч.-практ. семинар, Москва, 6-7 дек. 2006 г. : сб. материалов / под общ. ред. Т. А. Марченко. – М., 2006. – С. 33-37.

7. Атлас радиоактивного загрязнения Европейской части России, Белоруссии и Украины / С. М. Вакуловский, Ю. А. Израэль, Е. В. [и др.]; гл. ред. Ю. А. Израэль ; Федер. служба России по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, Ин-т глоб. климата и экологии Росгидромета и РАН. – М. : Федер. служба геодезии и картографии России, 1998. – 142 с : карт.

8. Ярмоненко, С. П. Радиобиология человека и животных: учеб. пособие / С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон. – М. : Высш. шк., 2004. – 549 с.

9. Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 г. на ПО «Маяк» [Текст] / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Федер. упр. мед.-биол. и экстрем. проблем, Урал. науч.-практ. центр радиац. медицины ; науч. ред.: А. В. Аклеева, М. Ф. Киселева. – М. : Медбиоэкстрем, 2001. – 294 с.

10. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987 [Text] / D. E. Thompson, K. Mabuchi, E. Ron [et al.] // Radiat. Res. – 1994. – Vol. 137, suppl. 2. – P. S17-S67.

11. Wei, L. High background radiation area-an important source of exploring the health effects of low dose ionizing radiation [Text] // High levels of natural radiation 1996 : radiation dose and health effects : proceedings of the 4th International Conference, held in Beijing, China, 21-25 October 1996 / eds.: L. Wei, T. Sugahara, Z. Tao. – Amsterdam [u.a.], 1997. – P. 1-66

12. Кеирим-Маркус, И. Б. Особенности лучевого канцерогенеза у человека при малых дозах и малой мощности дозы [Текст] / И. Б. Кеирим-Маркус // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1998. – Т. 38, № 5. – С. 672-683.

13. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know [Text] / D. J. Brenner, R. Doll, D. T. Goodhead [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100, № 24. – P. 13761-13766.

14. Luckey, T. D. Documented optimum and threshold for ionising radiation [Text] / T. D. Luckey // I nt. J. Nuclear Law. – 2007. – Vol. 1, № 4. – P. 378-409.

15. Trott, K. R. Molecular mechanisms of radiation carcinogenesis and the linear, non-threshold dose response model of radiation risk estimation [Text] / K. R. Trott, M. Rosemann // The effects of low and very low doses of ionizing radiation on human health : proceedings of the first international symposium held at the University of Versailles, Saint Quentin en Yvelines, France, 17-18 June 1999 / WONUC. – Amsterdam ; New York, 2000. – P. 65-77.

16. Tubiana, M. Radiation risks in perspective: radiation-induced cancer among cancer risks [Text] / M. Tubiana // Radiat. Environ. Biophys. – 2000. – Vol. 39, № 1. – P. 3-16.

17. Бурлакова Е.Б., Чернобыль и новые знания. [Текст] / Е. Б. Бурлакова, Д.М. Гродзинский, К.Н. Логиновский и др. // Международная конференция «Двадцать пять лет Чернобыльской катастрофы. Безопасность будущего». 20-22 апреля 2011 года. Киев, Украина. / Сборник докладов. Выводы и рекомендации. 2011, Часть 1, С.32-36.

18. Рождественский, Л. М. Радиобиологический анализ оценок канцерогенного риска в радиационно-эпидемиологических исследованиях [Текст] / Л. М. Рождественский // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2008. – Т. 48, № 4. – С. 389-408.

19. Рябухин, Ю. С. Методологические трудности исследования показателей здоровья при низких уровнях облучения [Текст] / Ю. С. Рябухин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 1998. – Т. 43, № 1. – С. 37-42.

20. Калистратова В.С. Уровни доз от инкорпорированных радионуклидов и внешнего облучения, не вызывающих развития бластомогенных эффектов [Текст] / В.С. Калистратова, Л.А. Булдаков // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009. – Т. 54, № 6. – С. 24-29.

21. Котеров, А. Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века [Текст] / А. Н. Котеров // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009. – Т. 54, № 3. – С. 5-26.

22. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation [Electronic resource] : BEIR VII Phase 2 / Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council // The National Academies Press. – 2006. – . – Mode of access: http://books.nap.edu/openbook.php?record id=11340&page=11.

23. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk [Text] / ed. J. Valentin. – Oxford : Published for the International Commission on Radiological Protection by Elsevier, 2006. – 140 p. – (Annals of the ICRP ; vol. 35, № 4. ICRP publication ; 99).

24. Booz, J. A microdosimetric understanding of low-dose radiation effects [Text] / J. Booz, L.E. Feinendegen // Internat. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Chem. Med. – 1988. – Vol. 53. № 1. – P. 13-21.

25. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в «малых» дозах [Текст] / Е. Б. Бурлакова, А. Н. Голощапов, Г. П. Жижина [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 26-34.

26. Гусаров, И. И. О защитных эффектах действия «малых» доз ионизирующего излучения [Текст] : обзор лит. / И. И. Гусаров, С. И. Иванов // Аппаратура и новости радиационных измерений. – 2001. – № 4. – С. 8-16.

27. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12. Part I. Cancer: 1950-1990 [Text] / D. A. Pierce, Y. Shimizu, D. L. Preston [et al.] // Rad. Res. – 1996. – Vol. 146, № 1. – P. 1-27.

28. Булдаков, Л. А. Радиационное воздействие на организм – положительные эффекты [Текст] / Л. А. Булдаков, В. С. Калистратова. – М. : Информ-Атом, 2005. – 246 с.

29. Biological stress response terminology: Integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose-response framework [Text] / E. J. Calabrese, K. A. Bachmann, A. J. Bailer [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2007. – Vol. 222, № 1. – P. 122-128.

30. Weinstein, I. B. Mitogenesis is only one factor in carcinogenesis [Text] / I. B. Weinstein // Science. – 1991. – Vol. 251, № 4992. – P. 387-388.

31. Little, M. P. Evidence for curvilinearity in the cancer incidence dose response in the Japanese atomic bomb survivors [Text] / M. P. Little, C. R. Muirhead // Int. J. Radiat. Biol. – 1996. – Vol. 70, № 1. – P. 83-94.

32. Energie nucléaire et santé [Text] / G. de Thé, A. Aurengo, M. Legrain [et al.] // Bulletin de l'Académie nationale de medicine. – 1999. – Vol. 183, № 6. – P. 1233-1246.

33. Pochin, E. E. Radiation risks in perspective [Text] / E. E. Pochin // Brit. J. Radiol. – 1987. – Vol. 60, № 709. – P. 42-50.

34. Kellerer, A. M. Risk estimates for radiation induced cancer – the epidemiological evidence [Text] / A. M. Kellerer // The effects of low and very low doses of ionizing radiation on human health : proceedings of the first international symposium held at the University of Versailles, Saint Quentin en Yvelines, France, on 17-18 June 1999 / WONUC. – Amsterdam ; New York, 2000. – P. 47-57.

35. Заболеваемость и смертность от рака при облучении в малых дозах: эпидемиологические аспекты [Текст] / А.М. Вайсерман [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т. 50, N 6. – С.691-702.

36. Cuttler, J. M. Resolving the Controversy Over Beneficial Effects Of Ionizing Radiation [Text] / J. M. Cuttler // The effects of low and very low doses of ionizing radiation on human health : proceedings of the first international symposium held at the University of Versailles, Saint Quentin en Yvelines, France, 17-18 June 1999 / WONUC. – Amsterdam ; New York, 2000. – P. 463-471.

37. Doll, R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation [Text] / R. Doll, R. Wakeford // Br. J. Radiol. – 1997. – Vol. 70. – P. 130-139.

38. Pollycove, M. Radiation-induced versus endogenous DNA damage: possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage [Text] / M. Pollycove, L. E. Feinendegen // Hum. Exp. Toxicol. – 2003. – Vol. 22, № . – P. 290-306.

39. Modulation of radiation responses by pre-exposure to irradiated cell conditioned medium [Text] / P. Maguire, C. Mothersill, B. McClean [et al.] // Radiat Res. – 2007. – Vol. 167, № 4. – P. 485-492.

40. Mortality and cancer incidence in Misasa, Japan, a spa area with elevated radon levels [Text] / W. Ye, T. Sobue, V. S. Lee [et al.] // Jpn. J. Cancer Res. – 1998. – Vol. 89, № 8. – P. 789-796.

41. Kesevan, P. C. Indian research on high levels of natural radiation: pertinent observations for further studies [Text] / P. C. Kesevan // High levels of natural radiation : radiation doses and health effects / eds.: L. Wei, T. Sugahara, Z. Tao. – Amsterdam, Beijing, 1996. – P. 111-117.

42. Булдаков, Л. А. 15 лет после аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / Л. А. Булдаков, А. К. Гуськова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, № 2. – С. 228-233.

43. Кудряшов, Ю. Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения) [Текст] : учебник для студентов вузов / Ю. Б. Кудряшов ; под ред. В. К. Мазурика, М. Ф. Ломанова ; [МГУ]. – М. : Физматлит, 2004. – 448 с.
44. Индивидуальная реакция людей и животных на действие ионизирующей радиации в малых дозах [Текст] / А. С. Саенко, И. А. Замулаева, С. Г. Смирнова [и др.] // Новые направления в радиобиологии : тез. докл. междунар. конф., Москва, 6-7 июня 2007 г. – М., 2007. – С. 70-73.
45. Шевченко, В. А. Эволюция представлений о генетической опасности ионизирующих излучений для человека [Текст] / В. А. Шевченко // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 615-626.
46. Ron, E. Thyroid Cancer [Text] / E. Ron, A. B. Schneider // Cancer Epidemiology and Prevention / eds. D. Schottenfeld, J. Fraumeni. – 3rd ed. – New York, 2006. – P. 975-994.
47. Лягинская, А. М. Тератогенные эффекты инкорпорированных радионуклидов [Текст] / А. М. Лягинская, В. А. Осипов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, № 1. – С. 92-99.
48. Streffer, C. Genetische Prädisposition und Strahlenempfindlichkeit bei normalen Geweben [Text] / C. Streffer // Strahlenther. Onkol. 1997. – Bd. 173. – S. 462-468.
49. Биологические и эпидемиологические эффекты облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы [Текст] : рефераты материалов I междунар. симпоз. «Эффекты малых и очень малых доз ионизирующей радиации на здоровье человека», Версаль, Франция, 17-18 июня 1999 г. – М. : [Б.и.], 2003. – 458 с.
50. Rothkamm, K. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses [Text] / K. Rothkamm, M. Löbrich // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2003. – Vol. 100, № 9. – P. 5057-5062.
51. Радиация и патология [Текст] : учеб. пособие / А. Ф. Цыб, Р. С. Будагов, И. А. Замулаева и др. ; под общ. ред. А. Ф. Цыба. – М. : Высш. шк., 2005. – 340 с.
52. Doses [Electronic resource] / B. L. Cohen // Proceedings of 23rd Annual International Symposium of Uranium Institute, London, 10-11 Sep. 1998 / Word Nuclear Association. – London, 1997-2011. – Mode of access: http://www.world-nuclear.org/sym/1998/restore/coh-rest.htm.
53. Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero [Text] / D. Giles, D. Hewitt, A. Stewart [et al.] // Lancet.– 1956. – Vol. 271, № 6940. – P. 447.
54. Hall, E. J. Lessons we have learned from our children: cancer risks from diagnostic radiology [Text] / E. J. Hall // Pediatr Radiol. – 2002. – Vol. 32, № 10. – P. 700-706.
55. Leukemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995) [Text] / V. K. Ivanov, A. F. Tsyb, A. I. Gorsky [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. – 1997. – Vol. 36, № 1. – P. 9-16.
56. Демидчик, Е. П. Рак щитовидной железы у детей: последствия аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / Е. П. Демидчик, А. Ф. Цыб, Е. Ф. Лушников. – М. : Медицина, 1996. – 208 с.
57. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood [Text] / E. Ron, B. Modan, D. Preston [el al.] // Radiat. Res. – 1989. – Vol. 120, № 3. – P. 516-531.
58. Лушников, Е. Ф. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля [Текст] / Е. Ф. Лушников, А. Ф. Цыб, С. Ямасита.–М.: Медицина, 2006.–128с.
59. Осмачкин В.С. Об оценках биологических эффектов радиационного воздействия В.С. Осмачкин / Энергия: экономика, техника, экология. – 2001. – № 12. – С. 6 – 14.
60. Медико-биологические закономерности развития злокачественных новообразований на популяционном уровне : обоснование популяционной концепции канцерогенеза / Т. П. Голивец, Б. С. Коваленко, Е. М. Паршков [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 22, вып. 16/2. – С. 214-225.
61. Малые дозы радиации – промоторы развития злокачественных новообразований [Текст] / Е. М. Паршков, Т. П. Голивец, В. А. Соколов [и др.] // Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения : материалы V междунар. науч.-практ. конф., Томск-Северск, 13-14 апр. 2010 г. / Северск. биофиз. науч. центр Федер. мед.-биол. агентства. – Томск, 2010. – С. 46-47.
62. Bertram, J. S. The molecular biology of cancer [Text] / J. S. Bertram // Mol. Aspects. Med. – 2000. – Vol. 21, № 6. – P. 167-223.
63. Sarcar, R. R. Cancer self remission and tumor stability – a stochastic approach [Text] / R. R. Sarcar, S. Benerjee // Math. Biosci. – 2005. – Vol. 196, № 1. – P. 65-81.
64. Vanguards of paradigm shift in radiation biology: radiation-induced adaptive and bystander responses [Text] / H. Matsumoto, N. Hamada, A. Takahashi [et al.] // J. Radiat. Res. – 2007. – Vol. 4, № 2. – P. 97-106.

ACTUAL ASPECTS OF RADIATIVE CARCINOGENESIS: PROBLEM OF AN ASSESSMENT OF EFFECTS OF INFLUENCE OF "LOW" DOSES OF IONIZING RADIATION. ANALYTICAL REVIEW

T.P GOLIVETS
B.S. KOVALENKO
D.V. VOLKOV

Belgorod National Reserch University

e-mail: golivets@yandex.ru

The opinion of the researchers on the contemporary understanding of the problems of evaluation of the effects of “low” doses of ionizing radiation was presented . Discussion questions are not only different hypotheses and concepts, mainly concerning carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation on the human body, but also definition of “low” doses in quantification.

Key words: “low” doses of ionizing radiation, stochastic effects, linear no-threshold hypothesis, radiation hormesis, adaptive response.