

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(5)

2011 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень
научных изданий Респуб-
лики Беларусь для опублико-
вания диссертационных иссле-
дований по медицинской и
биологической отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Компьютерная верстка
А.А. Гурин

Подписано в печать 11.04.11.
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Доп тираж 46 экз.
Усл. печ. л. 22,3. Уч.-изд. л. 20,1.
Зак. 861.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 0230/0131895 от 3.01.2007 г.

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ
РНИУП «Институт радиологии».
220112, г. Минск,
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

Главный редактор

В.П. Сытый (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (к.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.М. Дорофеев (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), А.В. Коротаяев А.В. (к.м.н.), Н.Б. Кривелевич (к.м.н.), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарович (к.м.н.), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), А.В. Рожко (к.м.н., доцент), Г.Н. Романов (к.м.н.), А.М. Скрябин (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.)

Редакционный совет

С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), Я.Э. Кенигсберг (д.б.н., профессор, Минск), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), И.А. Новикова (д.м.н., профессор, Гомель), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), В.П. Ситников (д.м.н., профессор, Гомель), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), А.Ф. Цыб (д.м.н., академик РАМН, Обнинск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.rcrm.by>
e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр радиационной
медицины и экологии человека», 2011

№ 1(5)

2011

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© *Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology*

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

Котеров А.Н. Перспективы учета «эффекта свидетеля» при оценке радиационных рисков 7

Медико-биологические проблемы

Замотаева Г.А., Степура Н.Н. Влияние различных доз радиоioda на состояние иммунной системы больных дифференцированным раком щитовидной железы 20

Кашкалда Д.А., Бориско Г.А. Гендерные особенности изменений про- и антиоксидантных процессов у детей, рожденных в семьях отцов-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС 27

Мельницкая Т.Б., Симонов А.В., Бельх Т.В. Оценка социально-психологических последствий переживания радиационного риска у населения России и Беларуси 32

Могилевец О.Н., Шейбак В.М., Пырочкин В.М., Могилевец Э.В. Способ биохимической оценки дисфункции эндотелия 37

Молева В.И., Кашина-Ярмак В.Л. Особенности состояния здоровья и иммунологического гомеостаза у детей, родители которых проживали в зонах радиационного загрязнения в детском и подростковом возрасте 42

Ровбутъ Т.И., Мойсеенок А.Г., Харченко О.Ф. Характеристика витаминной обеспеченности как критерий оценки качества жизни детей, проживающих в различных экологических условиях 48

Росина Й., Вранова Я., Квашняк Е., Шута Д., Коштрун Т., Навратил Л., Сабол Й., Гон З., Драбова Д. Чешская Республика и авария на Чернобыльской АЭС – 25 лет спустя 55

Reviews and problem articles

Koterov A.N. Prospects of the bystander effect at radiation risks estimation 7

Medical-biological problems

Zamotayeva G.A., Stepura N.N. Effect of various doses of radioactive iodine on immune status of patients with differentiated thyroid cancer 20

Kashkalda D.A., Borisko G.A. Gender peculiarities of changes in pro- and antioxidant processes in children born in families of liquidators of Chernobyl nuclear power station accident 27

Melnitskaja T.B., Simonov A.V., Belyh T.V. Estimation of social and psychological consequences of radiation risk among population of Russia and Belarus 32

Mogilevec O.N., Shejbak V.M., Pyrochkin V.M., Mogilevec E.V. Method of the biochemical estimation of endothelial dysfunction 37

Moleva V.I., Kashina-Yarmak V.L. Features of the health state and immunological homeostasis for children, whose parents lived in areas with radiation contamination in child's and juvenile age 42

Roubuts T.I., Mojseenok A.G., Kharchanka A.F. The characteristic of vitamin provision, as criterion of the estimation of quality of the life of children living in different ecological conditions 48

Rosina Y., Vranova Ya., Kvashnak E., Shuta D., Kostrgun T., Navratil L., Sabol Y., Gon Z., Drabova D. The Czech Republic and the Chernobyl accident – 25 years later 55

Клиническая медицина

Абросимов А.Ю., Кожушная С.М. Морфология рака щитовидной железы после аварии на ЧАЭС: цитогистологические сопоставления 63

Бранован И. Распространенность заболеваний щитовидной железы среди лиц, проживающих в США, облученных в результате аварии на ЧАЭС 70

Гуминский А.М., Демидчик Ю.Е., Кушнеров А.И. Дифференциальная ультразвуковая диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы 75

Ерш И.Р., Лучко В.С., Зайцев В.И., Романчук Э.В. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях 81

Захарченко Т.Ф., Замотаева Г.А., Тронько Н.Д. Функциональные показатели эффекторов врожденного иммунитета у больных с отдаленными метастазами рака щитовидной железы после радиойодтерапии 88

Игумнов С.А., Орлов А.Л., Евсеенко В.В., Докукина Т.В., Касап В.А., Козмидиади А.О., Курс О.В. Психологическая и нейрофизиологическая диагностика психического состояния антенатально облученных лиц 93

Красавцев Е.Л., Мицура В.М. Роль цитокинов в прогнозировании эффективности лечения больных хроническим гепатитом С 103

Ляликов С.А. Возрастные особенности картины крови у детей в современный период 109

Румянцева Г.М., Левина Т.М., Чинкина О.В. Сравнительная характеристика психических

Clinical medicine

Abrosimov A. Yu., Kozhushnaya S.M. Morphology of thyroid carcinoma after Chernobyl accident: cytological and histological correlations

Branovan I. Prevalence of thyroid diseases among persons living in the USA exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident

Huminski A. M., Demidchik J.E., Kushnerov A.I. Differential ultrasonic diagnostics of tumoral diseases of a thyroid gland

Yorsh I. R., Luchko V.S., Zaitsev V.I., Romanchuk E.W. The combined therapy in patients with arterial hypertension in ambulance conditions

Zakharchenko T.F., Zamotayeva G.A., Tronko N.D. Functional indices of innate immunity effectors in patients with distant metastases of thyroid cancer after radioiodine therapy

Igumnov S.A., Orlov A.L., Evseenko V.V., Dokukina T.V., Kasap V.A., Kozmidiadi A.O., Kurs O.V. Psychological and neurophysiological diagnosis of mental antenatally irradiated persons

Krasavtsev E.L., Mitsura V.M. Role of cytokines in forecasting of treatment efficiency in patients with chronic hepatitis C

Lialikov S.A. Age features of the blood picture in children during the modern period

Rumyantseva G. M., Levina T.M., Chinkina O.V. Comparative characteristics of mental disorders with

нарушений при сосудистой патологии головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и больных, не подвергавшихся облучению

116

Цитко Е.В., Мрочек А.Г. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с диффузным токсическим зобом

124

Обмен опытом

Воробьев А.П., Радчук В.Я., Фролов А.В., Лопатина А.Л., Поляков С.М., Мельникова О.П., Станкевич В.И. Разработка и внедрение дистанционной кардиологической диагностики в Гомельской области

129

Мирончик А.Ф. Экономическая оценка ущерба от радиационной чрезвычайной ситуации

135

Материалы Международной научно-практической конференции «25 ЛЕТ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ. Преодоление ее последствий в рамках Союзного государства» (г. Гомель, 12-13 апреля 2011 г.)

25 лет после Чернобыльской катастрофы

Аверин В.С., Буздалькин К.Н., Царенок А.А., Тагай С.А., Кухтевич А.Б., Макаровец И.В., Нилова Е.К. Поступление трансуранических элементов в молоко коров

144

Булавик И.М. Радиологическая эффективность калийных удобрений в лесных насаждениях

153

Дударева Н.В., Довнар А.К., Тагай С.А., Кухтевич А.Б., Васковцова В.А., Шумилин В.А. Совершенствование методик радиохимического анализа ^{90}Sr и трансуранических элементов в объектах агробиоценоза

159

vascular brain pathology in liquidators of the Chernobyl accident and in patients not exposed to radiation.

Tsitko E., Mrochek A. Left ventricular remodeling in patients with diffuse toxic goiter

Experience exchange

Vorobiev A.P., Radchuk V.Ja., Frolov A.V., Lopatina A.L., Poliakov S.M., Melnikova O.P., Stankevich V.I. Development and implementation of remote cardiological diagnostics in Gomel region

Mironchik A.F. Economic estimation of a damage from a radiating emergency situation

25 years after Chernobyl accident

Averin V.S., Buzdalkin K.N., Tsarenok A.A., Tagai S.A., Kukhtsevich A.B., Makarovets I.V., Nilova E.K. Transfer of transuranic elements to cow milk

Bulavik I.M. Radiological effectiveness of potassium fertilization in forest stands

Dudareva N.V., Dovnar A.K., Tagai S.A., Kukhtsevich A.B., Vaskovtsova V.A., Shumilin V.A. Development of the techniques for radiochemical analysis of ^{90}Sr and transuranic elements in agrobiocoenosis objects

<i>Мостовенко А.Л., Карпенко А.Ф.</i> Содержание радионуклидов в животноводческой продукции после переспециализации сельскохозяйственного производства	167	<i>Mostovenko A.L., Karpenko A.F.</i> Radionuclide content in animal products after re-specialization of farm production
<i>Подоляк А.Г., Ласько Т.В., Головешкин В.В.</i> Радиологические аспекты использования луговых земель на торфяных почвах в отдаленный период после катастрофы на ЧАЭС	171	<i>Podolyak A.G., Lasko T.V., Goloveshkin V.V.</i> Radiological aspects of long-term meadow land use on peat soils affected in the result of the Chernobyl accident
<i>Соколик Г.А., Овсянникова С.В., Войникова Е.В., Попеня М.В.</i> Современное состояние и подвижность плутония и америция чернобыльского выброса в почвенно-растительном покрове	179	<i>Sokolik G.A., Ovsiannikova S.V., Voinikava K.V., Popenia M.V.</i> Contemporary state and mobility of plutonium and americium of chernobyl fallout in a soil-plant cover

ПЕРСПЕКТИВЫ УЧЕТА «ЭФФЕКТА СВИДЕТЕЛЯ» ПРИ ОЦЕНКЕ РАДИАЦИОННЫХ РИСКОВ

ФГУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России», г. Москва, Россия

Проведен анализ мировых публикаций с целью определить значимость «эффекта свидетеля» (ЭС) для оценки радиационных рисков. Обнаружено, что повреждающий ЭС *in vitro* в наиболее актуальном для радиационной защиты диапазоне доз редкоизирующего излучения (при малых дозах – до 0,1-0,2 Гр) не зарегистрирован для клеток без явных дефектов, в том числе в репарации ДНК. В то же время, в этом диапазоне доз для нормальных клеток отчетливо выявлена передача «положительного» (активирующего и адаптирующего) ЭС. Единственными однозначно трактуемыми аналогами ЭС *in vivo* являются кластогенный и abscopal эффекты. Однако кластогенный эффект неспецифичен для радиационного фактора, а abscopal эффект радиотерапии не характерен для малых доз облучения. Попытки же выявить истинный ЭС *in vivo* с помощью специальных методик на животных продемонстрировали отсутствие феномена по крайней мере для малых доз радиации.

Сделан вывод, что наличие ЭС не должно приводить к пересмотру оценок рисков излучения с низкой ЛПЭ, как и указывалось ранее в МКРЗ-103 и BEIR-VII. Таким образом, теоретические положения МКРЗ и BEIR-VII подтверждаются совокупностью экспериментальных исследований.

Ключевые слова: «эффект свидетеля», оценка радиационных рисков, малые дозы радиации, редкоизирующее излучение

1. Основные понятия и феноменология «эффекта свидетеля»

Немишенные эффекты облучения могут проявляться как «во времени» (отсроченная нестабильность генома), так и «в пространстве» («эффект свидетеля», ЭС). ЭС (в англоязычной литературе – «bystander effect») – это способность поврежденных (стимулированных) клеток передавать сигналы к повреждению (стимуляции) в соседние клетки, не подвергавшиеся воздействию. Применительно к ионизирующему излучению, ЭС заключается в передаче радиационных сигналов от облученных клеток необлученным. Последние являются как бы воспринимающими «свидетелями» лучевых событий [1-5].

Помимо термина ЭС, в российской литературе можно встретить термин «коммунальный эффект» [7], но это наименование не получило распространения.

Передача ЭС возможна как при непосредственном контакте облученных и не-

облученных клеток (через так называемые «Gap junction» – щелевые межклеточные контакты), так и через выделяемые в культуральную среду медиаторы – активные формы кислорода, цитокиноподобные факторы, белки, фрагменты ДНК и пр. [1-6].

ЭС бывает не только повреждающим (передача сигнала к нестабильности генома, к повреждениям ДНК, апоптозу и т.п.), но и стимулирующим (передача сигнала к адаптивному ответу и гормезису [1-3]).

Наиболее однозначно феномен выявляется в опытах *in vitro*, причем известны два экспериментальных подхода:

а) Облучение клеточной культуры микропучком ионизирующего излучения, в результате чего непосредственной экспозиции подвергается только некоторый процент клеток, в то время как повреждения (стимуляцию) регистрируют для большего числа клеток. Наиболее часто данный подход используется при облучении радиацией с высокой латентной передачей энергии

(ЛПЭ) (α -частицы и пр.), поскольку именно для такого излучения доступна техника микропучков [1-6]. Однако с 1990-х гг. в Греевской лаборатории Великобритании применяется аналогичный подход и для сфокусированных микропучков ультрамягкого рентгеновского излучения, позволяющий дифференцировано попадать в мишени размером даже с клеточное ядро [8-10]. Тем не менее, для обычного редкоизирующего излучения использование техники микропучков невозможно (уже при дозе γ -излучения в 5 мГр поражается 85% клеточных мишеней, в то время как для α -частиц – только 0,4% [8]).

б) Помещение необлученных клеток в среду, полученную после инкубации в ней облученных клеток. Данный подход обычно используют для редкоизирующего излучения [1, 11]. Например, среда инкубации потомков облученных кератиноцитов и клеток рака снижала клоногенную способность соответствующих необлученных клеток [11].

Второй методический подход имеет более высокую зависимость от методических манипуляций и артефактов, чем первый.

2. История исследования ЭС. Сходные феномены *in vivo*

Открытие ЭС связано скорее во вторым методическим подходом, чем с первым. Еще в 1950-е гг. было показано, что плазма крови облученных людей и животных способна повреждать необлученные клетки (термин «кластогенные факторы плазмы» впервые был предложен в 1954 г. [12]). Наличие кластогенных («разрушающих») факторов продемонстрировано для следующих когорт: пострадавшие в Хиросиме и Нагасаки [13], пациенты после радиотерапии [14, 15], ликвидаторы аварии на ЧАЭС [16-18] и дети, пострадавшие в результате этой аварии [19, 20].

Несколько позже феномен, подобный ЭС, был выявлен при радиотерапии опухолей (публикации 1960-х гг.). Он получил не переводимое на русский язык название «abscopal effect» (от лат. ab – приставка, обозначающая удаление; scopus – цель, мишень). Abscopal

эффект заключается в том, что локальное облучение тканей в одном участке тела может вызывать повреждения в клетках и тканях другого участка, не подвергавшегося радиационному воздействию [1, 21-23].

Таким образом, истоки открытия ЭС уходят в 1950-е и 1960-е гг., причем сходный феномен впервые был обнаружен при облучении *in vivo*.

Помимо косвенных свидетельств – кластогенного и abscopal эффектов, – *in vivo* ЭС имитируют две экспериментальные модели [1, 24-27]:

а) Необлученные клетки инкубируют в среде от облученных в процессе радиотерапии тканей (*ex vivo*). Таким путем обнаружен ЭС для фибробластов.

б) Мышам вводят смесь облученных ионизирующей радиацией и необлученных клеток, например, костного мозга (промышленных цитогенетическим маркером). Продемонстрирована нестабильность хромосом у потомков необлученных гемопоэтических клеток. Такой подход также можно отнести к методике *ex vivo*.

Что же касается радиационного воздействия на культуры клеток *in vitro* пучками ионизирующих частиц, то впервые такие эксперименты были выполнены гораздо позже, в 1992 г. Х. Насагавой и Дж.Б. Литтлом (Н. Nagasawa, J.B. Little J.B.) [28]. Результаты же первых экспериментов в Греевской лаборатории с микропучками ультрамягкого рентгеновского излучения были опубликованы в конце 1990-х гг. [8].

3. Конечные события, реализующиеся через ЭС

Вероятно, нет такого клеточного показателя повреждения (стимуляции), который не был бы связан с передачей сигнала через ЭС. В докладе НКДАР-2006 (издан в 2009 г.) [1], посвященном немисшенным эффектам радиации, приведены следующие конечные события («end point») [1, 3, 5, 6, 11, 28]: повреждения ДНК, нестабильность генома, частота aberrаций хромосом, частота сестринских хроматидных обменов и микроядер, транспозиция хро-

мосомных локусов, клоногенная выживаемость, генные мутации, изменение генной экспрессии, эффективность посева, уровень белков апоптоза и шаперонов, степень апоптоза, остановка клеточного цикла, активность некоторых ферментов (например, нуклеаз), уровень кальция, концентрация активных форм кислорода и азота, потенциал митохондриальных мембран, частота онкогенной трансформации, стимуляция митогенного сигнала, адаптивный ответ, активация пролиферации и другие показатели повреждения/стимуляции.

В свою очередь, в условиях *in vivo* при имитации ЭС показаны изменения показателей клеточного иммунитета, роста опухолей, регенерационной способности и, опять же, частоты цитогенетических повреждений [1, 43] (вопрос об уровне использованных доз и природе ионизирующего излучения в данном случае мы пока не рассматриваем).

Хотя ЭС продемонстрирован даже *in vitro* далеко не для всех клеточных культур [1, 3, 29], приведенный список конечных показателей проявления этого феномена заставляет априори отнестись к нему с вниманием в плане практической значимости. По логике, сама возможность того, что эффекты на уровне организма могут определяться не только дозой, поглощенной непосредственно облученными клетками и тканями, но и передачей повреждения дистанционно другим клеткам и тканям, способна изменить как понятия эффективной и эквивалентной дозы, так и методику расчета радиационных рисков. Действительно, если нельзя точно узнать, сколько клеток будет повреждено на деле при поражении излучением всего одной клетки, то вопрос о количественной дозиметрии становится, вероятно, практически безнадежным.

4. Положения международных организаций об актуальности учета ЭС в плане радиационной безопасности

В последние годы как в международной [1, 3, 30, 31], так и в российской [32] радиобиологии не раз утверждалось о как

бы историческом «сдвиге основной радиобиологической парадигмы», обусловленном именно немишенными эффектами радиации. Последние, приводят к сомнениям в корректности расчета рисков при малых дозах в соответствии с линейной беспороговой концепцией. Такие воззрения множатся, и они не раз звучали на мировых научных форумах и в странах СНГ.

Действительно, в последние годы международные организации, связанные с воздействием лучевого фактора, посвятили обширные документы и доклады проблеме малых доз радиации с обязательным рассмотрением роли немишенных эффектов (МКРЗ [33], BEIR [2], НКДАР [1], COMARE [34]). За исключением НКДАР, перечисленные организации предлагают пока что не изменять расчеты радиационных рисков с учетом немишенных эффектов. Так, в BEIR-VII однозначно указано [2] (перевод здесь и далее мой – А.К.):

«Информация об адаптивном ответе, нестабильности генома и «эффекте свидетеля» является недостаточной для того, чтобы быть включенной в эпидемиологические данные с целью изменения оценки риска радиогенных раков».

В МКРЗ-103 сделан аналогичный вывод, согласно которому накопленные данные по немишенным эффектам облучения (нестабильности генома и ЭС) пока недостаточны для их учета в целях радиационной защиты. Кроме того, встречаются положения, что расчеты рисков основываются на радиационно-эпидемиологических данных, а эти данные априори учитывают на уровне когорт эффекты как прямых, так и непрямых воздействий на клетки и ткани [4, 33].

С другой стороны, НКДАР, посвятивший немишенным эффектам отдельный документ (драфты которого готовились с 2005 г.; доклад окончательно опубликован в 2009 г. [1]), придерживается, вероятно, иного мнения. Хотя никаких конкретных разработок не предлагается, в докладе НКДАР имеются рекомендации следующего плана [1]:

«...для оценки, как такие [немишенные] эффекты могут изменять риски, об-

условленные радиационным воздействием» [1] (параграф 5).

Или же:

«Модели радиационно-индуцированного канцерогенеза должны включать как прямые, так и непрямые [немишенные] эффекты при оценке радиационных рисков» (параграф 159).

Никаких предложений, как же можно учесть ЭС при, скажем, дозиметрии и последующей оценке радиационного поражения, в сообщениях НКДАР нет.

Но возникает вопрос: насколько вообще может быть выражен ЭС для наиболее актуального в плане радиационной защиты ионизирующего излучения – радиации с низкой ЛПЭ, и для наиболее актуального в этом же плане диапазона малых доз. Малые дозы – до 0,1 Гр согласно МКРЗ [4, 33] и BEIR [2], и до 0,2 Гр – согласно НКДАР [1] (подробно см. в обзоре [35]).

5. ЭС и малые дозы радиации

Большинство однозначно трактуемых данных об ЭС получено для α -частиц и только для клеток в культуре. Подходы *ex vivo* не отражают истинные события *in vivo*, где при облучении имеется микроокружение и влияние множества факторов организма, а исследование *abscopal* эффекта при радиотерапии не связаны с воздействиями малых доз [1, 21-23]

Наш многолетний анализ дозовых зависимостей в том числе для ЭС позволяет сделать вывод, что для малых доз редкоизионизирующей радиации практическая значимость этого феномена если не отсутствует вовсе, то, по крайней мере, не доказана. Это связано как с априорной теоретической предпосылкой, так и с реально продемонстрированными биологическими закономерностями.

Теоретическая предпосылка заключается в следующем. Расчеты показывают, что при дозах излучения с низкой ЛПЭ свыше 5 мГр ЭС в клеточной популяции должен отсутствовать (или поглощаться прямым действием радиации), поскольку начиная с подобного уровня доз уже мало непора-

женных мишеней (γ -излучение в дозе 5 мГр поражает 85% клеточных мишеней [8]). Таким образом, для излучения с низкой ЛПЭ истинный ЭС, по определению, можно корректно зарегистрировать только при дозах, меньших нескольких миллигрей.

Именно поэтому для фундаментальных исследований используется техника микропучка мягкого рентгеновского излучения [1, 8-10], но данный подход носит теоретический характер, поскольку в природе подобные микропучки не встречаются.

Реально же продемонстрированные закономерности показывают, что для рентгеновского и γ -излучения (десятки работ по всему миру на настоящий момент) применительно к нормальным клеткам практически не удается продемонстрировать ЭС для доз ниже 0,5 Гр (ссылки ниже).

Этот момент в международной радиобиологии своего освещения пока не получил, хотя в последний год и стали появляться работы, в которых специально пытаются выявить ЭС именно при малых дозах (порядка 0,1 Гр). В подробном и глубоком докладе НКДАР-2006 (издания 2009 г.) по немишенным эффектам радиации [1] дозовые закономерности ни для одного из этих эффектов не рассматриваются, о чем нами не раз упоминалось применительно к промежуточным драфтам доклада [36–38]. Как можно представлять сводки данных по радиобиологическим эффектам без анализа дозовых закономерностей, понять нельзя, но на настоящий момент это реальный факт из практики НКДАР [1].

Ранее нами была подробно разобрана дозовая зависимость для радиационно-индуцированной нестабильности генома *in vitro* и *in vivo*, и был сделан вывод (на основе сотен публикаций), что этот феномен отсутствует при облучении малыми дозами радиации с низкой ЛПЭ биологических объектов без явных дефектов и вне *in utero* [36-38]. Сходная закономерность выявляется и для ЭС, если не брать в расчет искусственные эксперименты Греевской лаборатории по облучению культур клеток микропучками ультрамягкого рентгеновского излучения [1, 8-10].

Сводка типичных данных по повреждающему («отрицательному») ЭС представлена в таблице 1; следует обратить внимание на исключения при малых дозах. Все они связаны с облучением нестабильных и радиочувствительных культур клеток, имеющих, очевидно, дефекты в репарации ДНК.

Как видно из таблицы 1, для относительно нормальных клеток *in vitro* передача повреждающего воздействия путем «эффекта свидетеля» для доз ниже 0,5 Гр до сих пор практически не показана, за исключением работы [46], где, в отличие от других аналогичных исследований [29, 43, 44], зарегистрирован эффект по индукции микроядер в фибробластах начиная от 0,1 Гр.

Но применительно к данной линии фибробластов уместно вспомнить цитату из исследования американских авторов, которые не смогли обнаружить индукцию нестабильности генома в нормальных фибробластах даже для больших доз излучения (2003 г.) [55]. В обсуждении причин расхождения своих результатов с данными других исследователей, Л. Дуган и Дж. Бедфорд (L.C. Dugan, J.S. Bedford) отмечали [55]:

«Есть ряд работ, где сообщалось о феномене в по-видимому (apparently) нормальных клетках, когда не имелось явных артефактов или методических изъянов. Применительно к этому стоит рассмотреть, являются ли упомянутые «по-

Таблица 1 – «Отрицательный» (повреждающий) эффект свидетеля *in vitro*

Объект исследования	Доза облучения	Ссылки
Иммортализованные вирусом кератиноциты человека (клетки HPV-G), характеризующиеся аномально высокой и нестабильной радиочувствительностью [36, 37]	От 1–5 мГр до 5 Гр	[1, 11, 39, 40]
Эпидермальные клетки JB6 от мышей BALB/c, обладающих генетически обусловленной нестабильностью генома и дефектами в репарации ДНК [36, 37]	0,1 Гр	[41]
Клетки мозжечка радиочувствительной (Ptch1) гетерозиготной линии мышей	0,1 Гр и выше	[42]
Радиорезистентная линия кератиноцитов человека (клетки HT29)	0,5 Гр	[43]
Нормальные фибробласты человека	0,5 и 5 Гр; Нет эффекта	[29]
То же	1; 2,5; 5 и 10 Гр	[44]
То же	10 Гр	[45]
То же	0,1–10 Гр	[46]
Гемопозитические клетки креветки	От 0,5 Гр	[47]
Культура глиобластомы человека (клетки A-172)	5 Гр	[48]
Клетки слюнной железы человека (клетки HSG)	1 Гр	[49]
Клетки слюнной железы человека (клетки HSG)	1 Гр	[50]
Клетки лимфомы	1 Гр	[50]
Гибридная линия клеток человека CGL1 (HeLa Ч фибробласты)	0,05 и 0,1 Гр Нет эффекта	[51]
То же	5 и 7 Гр	[52]
Гибридные клетки человек – хомячок GM10115	10 Гр	[53]
Дефектные по репарации ДНК клетки человека	0,5; 1 и 3 Гр	[54]

Примечание: Экспериментальный подход в большинстве случаев основан на перенесении необлученных клеток в среду инкубации от облученных. В некоторых опытах применялось совместное культивирование необлученной и облученной культур

видимому нормальные» клетки нормальными на самом деле».

Тем не менее, из таблицы 1 видно, что имеются еще три исключения, которые, однако, связаны с дефектными и радиочувствительными клетками. Одно из этих исключений представляет собой знаменитую культуру кератиноцитов человека (клетки HPV-G), которую исследовали известные авторы К. Мазерсилл и К. Сеймур (С. Mothersill, С.В. Seymour). Во всех современных обзорах и документах, где рассматриваются в том числе ЭС и малые дозы радиации, постоянно цитируются работы этих авторов, в которых феномен был выявлен начиная с 1-2 мГр [1, 11, 39]. Но использованная культура клеток имеет большие странности и аномально высокую радиочувствительность, что нами подробно разбиралось ранее [36, 37].

Конечно, в таблице 1 представлена не вся подборка соответствующих данных по «отрицательному» ЭС, но подборка типична и вполне исчерпывающа в плане наименьших доз. Материал можно дополнить еще многими источниками, однако исследованные там дозы не будут входить в диапазон малых.

Тем не менее, не следует думать, что при малых дозах радиации ЭС полностью отсутствует для нормальных клеток. Феномен показан и для малых доз радиации с низкой

ЛПЭ, но – как «положительный», стимулирующий ЭС. В «клетках-свидетелях», находящихся рядом с облученными в малых дозах клеточными единицами, индуцируется защита от радиации, адаптивный ответ, активизируется пролиферация и имеют место другие гормезисные проявления.

Сводка данных представлена в таблице 2.

Помимо представленных в таблице 2 данных, необходимо отметить, что индукция апоптоза путем передачи ЭС также нередко рассматривается как защитный, благоприятный эффект на уровне организма, поскольку этим путем элиминируются клетки с повреждениями ДНК и канцерогенным потенциалом [2, 63-66]. В этом плане можно интерпретировать, например, и показанную способность фибробластов передавать через ЭС сигнал к АТМ-сигнальной индукции двойных разрывов ДНК в необлученные клетки (от 0,02 Гр рентгеновского излучения) [63].

Таким образом, несмотря на длительное исследование на клетках *in vitro*, пока нет оснований утверждать, что повреждающий, «отрицательный» ЭС закономерен для малых доз излучения с низкой ЛПЭ (т.е., для наиболее актуальных диапазона доз и типа излучения) при переносе *in vivo*. В области малых доз преобладает ЭС, являющийся в конечном счете стимулирующим и защитным.

Таблица 2 – «Положительный» (стимулирующий) эффект свидетеля *in vitro*

Объект исследования	Параметр регистрации ЭС	Доза облучения	Ссылки
Клетки СЗН10Т(1/2)	Адаптивный ответ по частоте онкогенной трансформации	0,02 Гр	[56]
Клетки АL (лейкемии)	Мутагенез; защита от α -частиц	0,1 Гр	[57]
Лимфоциты человека	Транспозиция хромосомного локуса	0,1 Гр	[58]
Мезенхимальные стволовые клетки человека	То же	0,1 Гр	[59]
Лимфоциты мышей	Пролиферация	0,1–0,5 Гр	[60]
Кератиноциты человека (клетки HPV-G)	Клоногенная выживаемость; мембранный потенциал митохондрий	0,1–0,5 Гр	[60]
Фибробласты эмбриона мыши	Адаптивный ответ по репарации ДНК	>0,1 Гр	[61]
Клетки эпителия печени крысы (WB-F344)	Стимуляция пролиферации	0,5 Гр	[62]

6. Вероятность проявления ЭС *in vivo*

Методические подходы для выявления *in vivo* феномена, сходного с ЭС, рассмотрены выше. Сомнительно, что упоминавшийся *abscopal* эффект при радиотерапии может иметь практическую значимость в плане радиационной безопасности: облучение малыми дозами радиации для подавления роста опухолей не практикуется. (Хотя известна успешная терапия больных раком и газовых гангренов путем иммуностимуляции после тотального облучения в малых дозах [67-69], но это не радиотерапия.)

Что же касается кластогенного эффекта плазмы облученных людей, то, во-первых, по мнению авторитетных исследователей он имеет место после воздействий отнюдь не в малых дозах [26]. Во-вторых, в конечном кластогенном эффекте трудно вычленить именно радиационный вклад. Дело в том, что аналогичным кластогенным эффектом обладает плазма людей без облучения, но – при различных патологиях или физиологических состояниях. Например, сходные закономерности обнаружены при стрессах *in vivo*, воздействии асбеста, ишемическом заболевании сердца, гепатитах, болезни Крона и склеродерме. Помимо прочего, кластогенные факторы в плазме крови обнаружены при ряде наследственных генетических заболеваний, обусловленных дефектами в репарации ДНК – синдроме Блюма, атаксии-телангиэктазии и анемии Фанкони. Есть сведения относительно индукции кластогенных факторов не только радиацией, но и другими ДНК-тропными агентами (см. в [1]).

Попытки же экспериментально промоделировать ЭС *in vivo* при малых дозах облучения нередко заканчиваются неудачей. В работе 2010 г. [70] в селезенку интактных мышей вводились экзогенные облученные спленоциты (0,1-1 Гр), помеченные [³H]-тимидином. Ни на один изученный срок ЭС *in vivo* не был зарегистрирован. Авторы пришли к выводу, что *in vivo* стрессорные воздействия окружающей среды – температура, диета, циркадные ритмы и физические нагрузки – создают такой фон по изме-

нению исследованных параметров, что на его уровне теряются все возможные флуктуации от ЭС при столь небольших дозах радиации [70] (и аналогичная работа [71]).

Следует отметить, что в [70, 71] декларировалась в качестве цели в том числе проверка значимости ЭС для радиационной защиты. Но в результате авторы приходят к следующим выводам [70]:

«Исследование показывает, что если ЭС и индуцируется в селезенке in vivo, величина эффекта может быть меньшей, чем выявлена in vitro, и что ЭС, вероятно, не должен приводить к значительной обеспокоенности в плане оценки радиационного риска, которую можно было бы предсказать исходя из экспериментов in vitro».

Сходным образом, в сигнальной версии статьи в «Radiation Research» («Ahead of print» в Pubmed), публикуемой в конце декабря 2010 г. группой исследователей из Великобритании (Zyuzikov N.A., Coates P.J., Parry J.M. et al.), представлены аналогичные данные. Авторы попытались идентифицировать ЭС *in vivo* в костном мозге мышей, облученных в малых дозах (до 0,1 Гр). Но выявить феномен ни по сигнальному пути, опосредуемому p53, ни по нестабильности хромосом, в указанных нормальных клетках не удалось (более того, нестабильность генома не была обнаружена даже после облучения в дозе 1 Гр).

Заключение

Открытие немишеных эффектов радиации как таковых произошло уже давно, десятилетия назад. И нестабильность генома, и ЭС (по его аналогам *in vivo* – кластогенному и *abscopal* эффектам) принципиально были продемонстрированы порядка 30-50-ти лет назад [1, 12-23]. Но только в 1992 г. Х. Насагава и Дж.Б. Литтл впервые описали ЭС *in vitro*. Микрочук α-частиц непосредственно поражал менее 1% клеточных ядер, однако цитогенетические повреждения отмечались в 30% клеток [28]. Несколько позже, в конце 1990-х гг., ЭС был продемонстрирован К. Мазерсилл и К. Сеймуром *in vitro* и для редкоизионизирующего

излучения, когда необлученные клетки помещали в среду от облученных [29]. Позже путем модельных экспериментов *ex vivo* было показано, что собственно ЭС теоретически может иметь место и *in vivo* [1, 24-27].

С тех пор суть ЭС стала предметом не только фундаментальной радиобиологии, но и радиационной безопасности [1-7]. Действительно, если ЭС в самом деле проявляется на уровне организма, то понятия эффективной и эквивалентной дозы, а также методика расчета радиационных рисков, должны значительно усложниться. Если нельзя точно узнать, сколько же клеток будет повреждено при поражении радиацией всего одной клетки, то вопрос о количественной дозиметрии становится весьма проблематичным.

В результате вот уже более полутора десятилетий дискутируется вопрос о коррекции радиационных рисков путем учета немишенного эффекта радиации, в том числе и ЭС [1, 3, 30-32]. Как это можно сделать на практике, конкретных предложений нет. Такие имеющие международное значение организации, как МКРЗ и BEIR, в докладах по проблемам малых доз (МКРЗ-99 [4], МКРЗ-103 [33] и BEIR-VII [2]) указывают, что пока нет оснований для коррекции оценок радиационных рисков стохастических эффектов облучения из-за немишенного эффекта. Отмечается, что используемый в настоящее время способ оценки основан на данных радиационной эпидемиологии, а эти данные отражают последствия как прямого действия радиации, так и ее немишенного эффекта [4, 33].

В отличие от МКРЗ и BEIR, комитет НКДАР полагает, что расчет канцерогенных рисков должен проводиться с учетом и ЭС, и нестабильности генома [1]. Хотя данное положение остается декларативным (конкретных способов учета не предлагается), тем не менее, его нельзя сбрасывать со счетов. Выходит так, что, по мнению наиболее авторитетной научной организации по действию радиации при ООН, ЭС может иметь практическую значимость для расчета радиационных рисков.

В настоящем исследовании мировых публикаций нами было проанализировано, насколько может быть значим ЭС в ситуациях, наиболее важных для радиационной безопасности: при облучении *организма*, *редкоионизирующей* радиацией, и в *малых* дозах (до 0,1-0,2 Гр [35]). Анализ проводился отдельно для «отрицательного» (по показателям повреждения генома и т.п.) и «положительного» (по показателям стимуляции и адаптации) ЭС.

Оказалось, что в наиболее однозначно трактуемых условиях эксперимента – *in vitro* – «отрицательный» ЭС для рентгеновского и γ -излучения практически не показан в диапазоне малых доз применительно к клеткам с отсутствием явных дефектов. Типичным было то, что почти только клетки с исходно повышенной радиочувствительностью, нестабильностью генома и аномалиями в репарации ДНК, отвечали повреждающим ЭС на малые дозы радиации. При исследовании же даже *относительно* нормальных клеток, ЭС, если он выявлялся, требовал для индукции доз в единицы грей (см. таблицу 1). Для ряда клеточных культур повреждающий ЭС отсутствовал как для малых, так и для больших доз (таблица 1 и [1, 3, 29]).

Тем не менее, из этого не следует, что ЭС, как передача сигнала от клетки к клетке при облучении, не индуцируется в норме и в диапазоне малых доз. Для этих доз имеется целый ряд фактов передачи путем ЭС активирующих сигналов (к адаптивному ответу, к активации пролиферации, к защите по выживаемости и пр.). Таким образом, «положительный» ЭС вполне закономерно и систематически обнаруживается при малых дозах редкоионизирующего излучения – от 0,02-0,1 Гр (см. таблицу 2).

Исходя из данных фактов получается, что если ЭС и будет как-то учтен при расчете радиационных рисков в области малых доз редкоионизирующей радиации, то результатом должно быть снижение этих рисков.

Но реальность оказывается еще более однозначной. Уверенно выявляемый не *in vitro* или *ex vivo*, а действительно на уров-

не организма ЭС в настоящее время исчерпывается, вероятно, только отдаленными аналогиями – abscopal и кластогенным эффектами радиации. Abscopal эффект радиотерапии показан для радиационных воздействий высокого уровня [1, 21-23], а кластогенный эффект плазмы крови для когорт облученных людей может иметь своей причиной множество нерадиационных факторов (см. в [1]).

В самые последние годы предпринимаются попытки промоделировать феномен в лабораторных опытах *in vivo* конкретно для малых доз радиации. Практикуется введение в селезенку интактных мышей предварительно облученных спленоцитов, аналогичные опыты на костном мозге *in vivo* и др. [70, 71] (см. также предыдущий раздел). Несмотря на варьирование экспериментов в достаточно широком диапазоне доз (от малых до больших), выявить ЭС по разным показателям *in vivo* на нормальных клетках и тканях не удается.

Таким образом, сделанные ранее выводы МКРЗ и BEIR в последний год подтвердились на конкретных экспериментах. Вероятно, как мы и отмечали ранее [36, 37, 65], для излучения с низкой ЛПЭ исследования ЭС имеют большое значение для фундаментальной радиобиологии, расширяя наши представления о механизмах клеточного взаимодействия и об интегральности тканевых систем. Но вряд ли этот феномен может быть важен в плане оценки радиационных рисков. Об осторожности же практического использования выявленных *in vitro* фундаментальных биологических закономерностей нами указывалось ранее [65, 66, 72].

Библиографический список

1. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. United Nations. New York, 2009. – P. 1-79.
2. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks

from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council. – Режим доступа : <http://www.nap.edu/catalog/11340.html>. – дата доступа : 01.03.2011.

3. Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low-dose ionizing radiation Brooks / L.T. Dauer [et al.] // Radiat. Prot. Dosim. – 2010. – V. 140, № 2. – P. 103-136.

4. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. Annals of the ICRP. Ed. by J. Valentin. Amsterdam – New-York : Elsevier, 2006. – 147 p.

5. Литтл, Д.Б. Немишенные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям / Д.Б. Литтл // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2007. – Т. 47, № 3. – С. 262-272.

6. Mothersill, C. Relevance of radiation-induced bystander effects for environmental risk assessment / C. Mothersill, C. Seymour // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, № 6. – С. 586-587.

7. Ярмоненко, С.П. Радиобиология человека и животных / С.П. Ярмоненко. А.А. Вайнсон. – Минск : Вышэйшая школа, 2004. – 549 с.

8. Studies of bystander effects in human fibroblasts using a charged particle microbeam / K.M. Prise [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. – 1998. – V. 74, № 6. – P. 793-798.

9. Low-dose studies of bystander cell killing with targeted soft X rays / G. Schettino // Radiat. Res. – 2003. – V. 160, № 5. – P. 505-511.

10. Microbeam Studies of the Bystander Response / K.M. Prise [et al.] // J. Radiat. Res. 2009. – V. 50: Suppl. – P. A1-A6.

11. Seymour, C.B. Relative contribution of bystander and targeted cell killing to the low-dose region of the radiation dose-response curve / C.B. Seymour, C. Mothersill // Radiat. Res. – 2000. – V. 153, № 5. Pt. 1. – P. 508-511.

12. Changes in stemal bone marrow following roentgen-ray therapy to the spleen in chronic granulocytic leukaemia / W.B. Parsons [et al.] // Cancer. – 1954. – V. 7, № 1. – P. 179-189.

13. Pant, G.S. Chromosome aberrations in normal leukocytes induced by the plasma of exposed individuals / G.S. Pant, N. Kamada // *Hiroshima J. Med. Sci.* – 1977. – V. 26, № 2-3 – P. 149-154.
14. Hollowell, J.G. Chromosome damage induced by plasma of x-rayed patients: an indirect effect of x-ray / J.G. Hollowell, L.G. Littlefield // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1968. – V. 129, № 1. – P. 240-244.
15. Littlefield, L.G. Chromosomal aberrations induced by plasma from irradiated patients: an indirect effect of X radiation. Further observations and studies of a control population / L.G. Littlefield, J.G. Jr. Hollowell, W.H. Jr. Pool // *Radiology.* – 1969. – V. 93, №4. – P. 879-886.
16. Reactive oxygen species, chromosome mutation, and cancer: possible role of Clastogenic factors in carcinogenesis / I. Emerit [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 1994. – V. 16, №1. – P. 99-109.
17. Plasma from patients exposed to ischemia reperfusion contains clastogenic factors and stimulates the chemiluminescence response of normal leukocytes / I. Emerit [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 1995. – V. 19, №4. – P. 405-415.
18. Bystander effects induced by serum from survivors of the Chernobyl accident / P. Marozik [et al.] // *Exp. Hematol.* – 2007. – V. 35, № 4. – Suppl 1. – P. 55-63.
19. Clastogenic factors in the plasma of children exposed at Chernobyl / I. Emerit [et al.] // *Mutat. Res.* – 1997. – V. 373, №1. – P. 47-54.
20. Chromosome aberrations in lymphocytes and clastogenic factors in plasma detected in Belarus children 10 years after Chernobyl accident / Gemignani F. [et al.] // *Mutat. Res.* – 1999. – V. 446, № 2. – P. 245-253.
21. Nobler, M.P. The abscopal effect in malignant lymphoma and its relationship to lymphocyte circulation / M.P. Nobler // *Radiology.* – 1969. – V. 93, № 2. – P. 410-412.
22. Abscopal regression of hepatocellular carcinoma after radiotherapy for bone metastasis / Ohba K. [et al.] // *Gut.* – 1998. – V. 43, №4. – P. 575-577.
23. The controversial abscopal effect / J.M. Kaminski [et al.] // *Cancer Treat. Rev.* – 2005. – V. 31, № 3. – P. 159-172.
24. Biological effects in unirradiated human tissue induced by radiation damage up to 1 mm away / O.V. Belyakov [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2005. – V. 102, № 40. – P. 14203-14208.
25. Morgan, W.F. Effects of ionizing radiation in nonirradiated cells / W.F. Morgan, M.B. Sowa // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2005. – V. 102, № 40. – P. 14127-14128.
26. Brooks, A.L. Evidence for «bystander effects» *in vivo* / A.L. Brooks // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2004. – V. 23, № 2. – P. 67-70.
27. Kassis, A.I. In vivo validation of the bystander effect / A.I. Kassis // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2004. – V. 23, № 2. – P. 71-73.
28. Nagasawa, H. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles / H. Nagasawa, J.B. Little // *Cancer Res.* – 1992. – V. 52, № 22. – P. 6394-6396.
29. Mothersill, C. Medium from irradiated human epithelial cells but not human fibroblasts reduces the clonogenic survival of unirradiated cells / C. Mothersill, C. Seymour // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1997. – V. 71, № 4. – P. 421-427.
30. Brooks, A.L. Paradigm shifts in radiation biology: their impact on intervention for radiation-induced disease / A.L. Brooks // *Radiat. Res.* – 2005. – V. 164, № 4. Pt 2. – P. 454-461.
31. Vanguard of paradigm shift in radiation biology: radiation-induced adaptive and bystander responses / H. Matsumoto [et al.] // *J. Radiat. Res. (Tokyo).* – 2007. – V. 48, №2. – P. 97-106.
32. Решение V съезда по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность); Москва, 10–14 апреля 2006 г. // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2006. – Т. 46, № 4. – С. 508-510.
33. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP.* Ed. by J. Valentin. Amsterdam – New York: Elsevier, 2007. – 329 p.

34. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventh Report (2002). Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children. Ed. by Crown. Produced by the National Radiological Protection Board. 2002. – 86 p.
35. Котеров, А.Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века / А.Н. Котеров // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2009. – Т. 54, № 3. – С. 5-26.
36. Koterov, A.N. Genomic instability at exposure of low dose radiation with low LET. Mythical mechanism of unproved carcinogenic effects / A.N. Koterov // Int. J. Low Radiation. – 2005. – V. 1, № 4. – P. 376-451.
37. Котеров, А.Н. Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне *in utero* / А.Н. Котеров // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2006. – Т. 46, № 5. – С. 585-596.
38. Котеров, А.Н. Радиационно-индуцированная нестабильность генома при действии малых доз радиации в научных публикациях и в документах международных организаций последних лет / А.Н. Котеров // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2009. – Т. 54, № 4. – С. 5-13.
39. Mothersill, C. Bystander and delayed effects after fractionated radiation exposure / C. Mothersill, C.B. Seymour // Radiat. Res. – 2002. – V. 158, № 5. – P. 626-633.
40. Mitochondrial DNA point mutations and a novel deletion induced by direct low-LET radiation and by medium from irradiated cells / J.E. Murphy [et al.] // Mutat. Res. – 2005. – V. 585, № 1-2. P. 127-136.
41. A paracrine signal mediates the cell transformation response to low dose gamma radiation in JB6 cells / T.J. Weber [et al.] // Mol. Carcinog. – 2005. – V. 43, № 1. – P. 31-37.
42. Oncogenic bystander radiation effects in Patched heterozygous mouse cerebellum / Mancuso M. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – V. 105, № 34. – P. 12445-12450.
43. Mothersill, C. Increased radiosensitivity in cells of two human cell lines treated with bystander medium from irradiated repair-deficient cells / C. Mothersill, R.J. Seymour, C.B. Seymour // Radiat. Res. – 2006. – V. 165, № 1. – P. 26-34.
44. Induction of replication protein a in bystander cells / A.S. Balajee [et al.] // Radiat. Res. – 2004. – V. 162, № 6. – P. 677-686.
45. Role of DNA-PKcs in the bystander effect after low- or high-LET irradiation / Y. Kanasugi [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. – 2007. – V. 83, № 2. – P. 73-80.
46. Yang, H., Asaad N., Held K.D. Medium-mediated intercellular communication is involved in bystander responses of X-ray-irradiated normal human fibroblasts / H. Yang, N. Asaad, K.D. Held // Oncogene. – 2005. – V. 24, № 12. – P. 2096-2103.
47. Effect of low doses of ionizing radiation on cells cultured from the hematopoietic tissue of the Dublin Bay prawn, *Nephrops norvegicus* / C. Mothersill [et al.] // Radiat. Res. – 2001. – V. 156, № 3. – P. 241-250.
48. Induction of radioresistance by a nitric oxide-mediated bystander effect / H. Matsumoto [et al.] // Radiat. Res. – 2001. – V. 155, № 3. – P. 387-396.
49. Shao, C. Medium-mediated bystander effects on HSG cells co-cultivated with cells irradiated by X-rays or a 290 MeV/u carbon beam / C. Shao, M. Aoki, Y. Furusawa // J. Radiat. Res. (Tokyo). – 2001. – V. 42, № 3. – P. 305-316.
50. Shao C. Bystander effect in lymphoma cells vicinal to irradiated neoplastic epithelial cells: nitric oxide is involved / C. Shao, M. Aoki, Y. Furusawa // J. Radiat. Res. (Tokyo). – 2004. – V. 45, № 1. – P. 97-103.
51. Neoplastic transformation in vitro after exposure to low doses of mammographic-energy X rays: quantitative and mechanistic aspects / S.J. Ko [et al.] // Radiat. Res. – 2004. – V. 162, № 6. – P. 646-654.
52. Production of delayed death and neoplastic transformation in CGL1 cells by radiation-induced bystander effects / D.A Lewis [et al.] // Radiat. Res. – 2001. – V. 156, № 3. – P. 251-258.
53. Nagar, S. Mechanisms of cell death associated with death-inducing factors from

- genomically unstable cell lines / S. Nagar, L.E. Smith, W.F. Morgan. // *Mutagenesis*. – 2003. – V. 18, № 6. – P. 549-560.
54. Mothersill, C. Bystander effects in repair-deficient cell lines / C. Mothersill, R.J. Seymour, C.B. Seymour // *Radiat. Res.* – 2004. – V. 161, № 3. – P. 256-263.
55. Dugan, L.C. Are chromosomal instabilities induced by exposure of cultured normal human cells to low- or high-LET radiation. / L.C. Dugan, J.S. Bedford // *Radiat. Res.* – 2003. – V. 159, № 3. – P. 301-311.
56. Bystander effect and adaptive response in C3H 10T(1/2) cells / S.A. Mitchell [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2004. – V. 80, №7. – P. 465-472.
57. Radiation-induced bystander effect and adaptive response in mammalian cells / H. Zhou [et al.] // *Adv. Space Res.* – 2004. – V. 34, № 6. – P. 1368-1372.
58. Транспозиция локусов хромосом в клетках-свидетелях при воздействии адаптирующих доз ионизирующей радиации / А.В. Ермаков [и др.] // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2005. – Т. 45, №5. – С. 535-540.
59. Развитие эффекта свидетеля в мезенхимальных стволовых клетках человека после воздействия рентгеновского излучения в адаптирующей дозе / А.В. Ермаков [и др.] // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2010. – Т. 50, № 1. – С. 42-51.
60. Radiation-induced bystander effects and adaptive response in murine lymphocytes / B. Shankar // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2006. – V. 82, № 8. – P. 537-548.
61. Evidence of an adaptive response targeting DNA nonhomologous end joining and its transmission to bystander cells / H. Klammer [et al.] // *Cancer Res.* – 2010. V. 70, № 21. – P. 8498-8506.
62. Gerashchenko, B.I. Flow cytometry as a strategy to study radiation-induced bystander effects in co-culture systems / B.I. Gerashchenko, R.W. Howell // *Cytometry A*. – 2003. – V 54, № 1. – P. 1-7.
63. Ojima, M. Persistence of DNA double-strand breaks in normal human cells induced by radiation-induced bystander effect / M. Ojima, A. Furutani // *Radiat. Res.* – 2011. – V. 175, № 1. – P. 90-96.
64. Rothkamm, K. Evidence for lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses / K. Rothkamm, M. Lobrich // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2003. – V. 100, № 9. – P. 5057-5062.
65. Котеров, А.Н. Малые дозы радиации: факты и мифы. Книга первая. Основные понятия и нестабильность генома / А.Н. Котеров, – М. : ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2010. – 283 с.
66. Котеров, А.Н. ТанDEM радиационной эпидемиологии и радиобиологии для практики радиационной защиты / А.Н. Котеров, Г.П. Жаркова, А.П. Бирюков // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2010. – Т. 55, № 4. – С. 55–84.
67. Cuttler, J.M. Low-dose irradiation therapy to cure gas gangrene infections / J.M. Cuttler // *Int. J. Low Radiation*. – 2004. – V. 1, № 3. – P. 318-328.
68. Sakamoto K. Radiobiological basis for cancer therapy by total or half-body irradiation / K. Sakamoto // *Nonlinearity Biol. Toxicol. Med.* – 2004. – V. 2, № 4. P. 293-316.
69. Cuttler, J.M. Why are we so afraid of nuclear radiation? / J.M. Cuttler // *Int. J. Nuclear Knowledge Management*. – 2004. – V. 1, № 1/2. – P. 177-192.
70. An Adoptive Transfer Method to Detect Low-Dose Radiation-Induced Bystander Effects In Vivo / Blyth, B.J. [et al.] // *Radiat. Res.* – 2010. – V. 173, № 2. – P. 125-137.
71. If bystander effects for apoptosis occur in spleen after low-dose irradiation in vivo then the magnitude of the effect falls within the range of normal homeostatic apoptosis / Staudacher A.H. [et al.] // *Radiat. Res.* 2010. – V. 174, № 6. – P. 727-731.
72. Бирюков, А.П. Вклад радиобиологии в радиационную безопасность / А.П. Бирюков, А.Н. Котеров // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. – 2010. – Т. 1, № 3. – С. 22-29.

A.N. Koterov

PROSPECTS OF THE BYSTANDER EFFECT AT RADIATION RISKS ESTIMATION

The analysis of world publications with the purpose to determine the importance of bystander effect (BE) for radiation risks estimation was carry out. It was revealed that damaging BE *in vitro* for the most actual for radiation protection dose range of sparsely ionizing radiations (for low doses – up to 0,1-0,2 Gy) it is not registered for cells without obvious defects, including in DNA repair. At the same time, at this dose range for normal cells the transfer of «positive» (activating and adapting) BE was distinctly revealed. Unique unequivocally treated analogues of BE *in vivo* are clastogenic and abscopal effects. But the clastogenic effect is nonspecific for the radiation and abscopal effect of radiotherapy is not appropriate for low doses radiation. Attempts to reveal true BE *in vivo* by means of special techniques on animals have shown absence of a phenomenon at least for low doses radiation.

It was concluded that existence of BE should not provide to revision of risk estimations for radiation with low LET, as well as it was specified earlier in ICRP-103 and BEIR-VII. Thus, theoretical positions of ICRP and BEIR-VII prove to be true by set of experimental researches.

Key words: *bystander effect, radiation risk estimation, low dose radiation, sparsely ionizing radiation*

Поступила 22.02.11