

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(15)
2016 г.

Учредитель

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

Журнал включен в:

- Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)
- Перечень журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ (редакция май 2012 г.)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 08.04.16.
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 200 экз.
Усл. печ. л. 25,87. Уч.-изд. л. 14,03.
Зак. 32.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

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), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н.), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макавич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надьров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Е.А. Богдан (Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), 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), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (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.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и
экологии человека», 2016

№ 1(15)

2016

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

30 лет после аварии на Чернобыльской атомной электростанции

- Е.Л. Богдан, А.В. Рожко**
30-летний опыт организации и оказания медицинской помощи населению, пострадавшему в результате катастрофы на ЧАЭС 7
- С.С. Алексанин, С.В. Дударенко**
Отдаленные медицинские последствия аварий на ЧАЭС 15
- Н.Г. Власова**
Переход от зонирования радиоактивно загрязнённой территории к классификации населённых пунктов по средним годовым эффективным дозам облучения в отдалённом периоде после аварии на ЧАЭС 24
- А.В. Рожко, Э.А. Надыров, И.В. Веялкин, А.Н. Стожаров, Е.Л. Богдан, С.Н. Никонович, О.Ф. Семененко, О.Н. Захарова, Ю.В. Чайкова, А.А. Чешик**
Медицинские последствия аварии на ЧАЭС в Республике Беларусь: 30 лет спустя 31
- И.К. Романович, Г.Я. Брук, А.Н. Барковский, А.А. Братилова, А.В. Громов**
Критерии и требования по обеспечению перехода населенных пунктов, отнесенных в результате аварии на Чернобыльской АЭС к зонам радиоактивного загрязнения, к условиям нормальной жизнедеятельности населения 43

Обзоры и проблемные статьи

- С.С. Алексанин, Р.Ф. Федорцева, И.Б. Бычкова**
К проблеме отдаленных последствий действия радиации. Особые клеточные эффекты и соматические последствия облучения в малых дозах 54
- О.П. Логинова, В.В. Клименок**
Современные методы ранней диагностики рака шейки матки 62

30 years after Chernobyl accident

- E.L. Bogdan, A.V. Rozhko**
30-years experience of medical care organization and provision to people affected by the Chernobyl accident 7
- S. Aleksanin, S. Dudarenko**
Remote medical consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant 15
- N.G. Vlasova**
From zoning radioactive contaminated territories to classification of settlements at an average annual effective doses in remote period after the accident 24
- A.V. Rozhko, E.A. Nadyrov, I.V. Veyalkin, A.N. Stozharov, E.L. Bogdan, S.N. Nikonovich, O.F. Semenenko, O.N. Zakharova, Yu.V. Chaykova, A.A. Cheshik**
Medical effects of Chernobyl disaster in the Republic of Belarus: 30 years after 31
- I.K. Romanovich, G.Ya. Bruk, A.N. Barkovsky, A.A. Bratilova, A.V. Gromov**
Criteria and requirements for providing of the conversion of the settlements referred to the territories of radioactive contamination due to the Chernobyl accident to the conditions of the population normal life activity 43

Reviews and problem articles

- S.S. Aleksanin, R.F. Fedortseva, I.B. Bychkovskaya**
The problem of remote effects of radiation. Special cell effects and somatic consequences of low doses exposure 54
- O.P. Loginova, V.V. Klimenok**
Modern methods of the early detection of the cervical cancer 62

С.И. Роговская, Н.Ю. Полонская, А.Ж. Гайдарава, М.И. Манжосова
Вторичная профилактика рака шейки матки 70

S.I. Rogovskaya, N.Yu. Polonskaya, A.Zh. Gaydarova, M.I. Manzhosova
Secondary prophylaxis of cervical cancer

Медико-биологические проблемы

Medical-biological problems

В.С. Аверин, К.Н. Бuzдалькин, Е.В. Копыльцова, Е.К. Нилова, Э.Н. Цуранков
Ожидаемые дозы внутреннего облучения жителей некоторых населённых пунктов Гомельской области 77

V.S. Averin, K.N. Buzdalkin, E.V. Kopyltsova, E.K. Nilova, E.N. Tsurankov
⁹⁰Sr ingestion and committed doses in population of Gomel region

Л. Апончук, Т. Шевчук
Особенности центральной гемодинамики и электрической активности сердца у курящих женщин с разным стажем курения 82

L. S. Aponchuk, T. Ya. Shevchuk
Peculiarities of central hemodynamics and electrical activity of the heart in female smokers with different smoking experience

К.Н. Апсаликов, Т.И. Белихина, Б.Х. Алиев, М.К. Хакимов, Т.Ж. Мулдагалиев
Изучение динамики онкологической заболеваемости среди лиц, подвергавшихся прямому облучению в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, и их потомков 91

K.N. Apsalikov, T.I. Belihina, B.H. Aliev, M.K. Hakimov, T.Z. Muldagaliev
Studying the dynamics of cancer incidence among those exposed to the direct radiation and their descendants, as a result of nuclear weapons tests at the Semipalatinsk test site

А.А. Братилова
Облучение населения Российской Федерации, проживающего на территориях, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС 97

A.A. Bratilova
The exposure of Russian Federation population, living in the territories affected due to the accident on Chernobyl NPP

Л.А. Горбач
Туберкулез среди детского и подросткового населения наиболее пострадавших от Чернобыльской катастрофы районов Могилевской области 106

L.A. Gorbach
Tuberculosis among children and adolescents living in areas of the Mogilev region most affected by the Chernobyl disaster

В.В. Евсеенко, В.В. Дроздович, Е.В. Остроумова, В.Ф. Миненко, М. Хатч, О.Н. Полянская, А.В. Бреннер, И.В. Веялкин, Э.А. Надьров, Л.С. Старостенко, А.В. Рожко, К. Мабучи
Формирование когорты лиц, облученных внутриутробно в Беларуси после аварии на Чернобыльской АЭС 113

V. Yauseyenko, V. Drozdovitch, E. Ostroumova, V. Minenko, M. Hatch, O. Polyanskaya, A. Brenner, I. Veyalkin, E. Nadyrov, L. Starostenko, A. Rozhko, K. Mabuchi

Construction of cohort of persons exposed in utero in Belarus following the Chernobyl accident

В.В. Кляус, Е.В. Николаенко
Радиационно-гигиеническое обоснование размера санитарно-защитной зоны вокруг Белорусской АЭС 124

V.V. Kliaus, A.U. Nikalayenka
Radiation-hygienic basement of the size of sanitary-protection zone around Belarusian NPP

К.М. Литвинчук
Радиомодифицирующее влияние
2-меркаптобензотиазола на клетки *in vitro* 131

**Л.Н. Эвентова, Д.Н. Дроздов, А.Н. Матарас,
Е.А. Дрозд, Ю.В. Висенберг, Н.Г. Власова**
Мониторинг доз внутреннего облуче-
ния населения в отдалённом периоде
после аварии на ЧАЭС 138

Клиническая медицина

Т.В. Бобр
Факторы риска в развитии диабетиче-
ской ретинопатии при переводе на ин-
сулинотерапию 145

**Д.И. Гавриленко, Н.Н. Силивончик,
Н.И. Шевченко, Ю.И. Ярец**
Спектр возбудителей основных инфек-
ционных осложнений у госпитализи-
рованных пациентов с циррозом печени 150

**С.В. Зыблева, А.В. Величко, З.А. Дундаров,
С.Л. Зыблев, В.В. Похожай, Т.С. Петренко**
Нарушения иммунного статуса при
первичном гиперпаратиреозе 157

**О.Н. Кононова, А.М. Пристром, Э.Н. Пла-
тошкин, А.В. Коротаев, Е.П. Науменко,
Н.В. Николаева, О.В. Зотова**
Структурно-функциональные измене-
ния сердца у беременных с метаболи-
ческим синдромом 163

**А.В. Куроедов, Л.Д. Абышева, А.С. Алек-
сандров, Н.А. Бакунина, А.С. Басинский,
А.Ю. Брежнев, И.Р. Газизова, А.Б. Гали-
мова, О.В. Гапонько, В.В. Гарькавенко,
В.В. Городничий, М.С. Горшкова, А.А. Гу-
саревич, Д.А. Дорофеев, П.Ч. Завадский,
О.Г. Зверева, У.Р. Каримов, С.Н. Ланин,
Дж.Н. Ловпаче, И.А. Лоскутов, Е.В. Молча-
нова, В.Ю. Огородникова, О.Н. Онуфрий-
чук, С.Ю. Петров, Ю.И. Рожко, Л.Б. Таш-
титова, А.С. Хохлова, И.В. Шапошникова,
А.П. Шахалова**
Тактика ведения пациентов с первич-
ной открытоугольной глаукомой на
практике: варианты медикаментозно-
го, лазерного и хирургического лечения 170

K. M. Lytvynchuk
Radiomodifying influence 2-merkapto-
benzotiazole on cells *in vitro*

**L.N. Eventova, D.N. Drozdov, A.N. Mataras,
E.A. Drozd, Yu.V. Visenberg, N.G. Vlasova**
The monitoring of internal exposure doses in
populations in the remote period after the ac-
cident at the Chernobyl nuclear power plant

Clinical medicine

T.V. Bobr
Risk factors for diabetic retinopathy when
translated into insulin

**D. Haurylenka, N. Silivontchik, N. Shevchenko,
Y. Yarets**
Spectrum of pathogens of major infec-
tious complications in hospitalized cir-
rhotic patients

**S. Zybleva, A. Velichko, Z.A. Dundarov, V. Po-
hojai, S. Zyblev, T.S. Petrenko**
Immune status disorders with the primary
hyperparathyroidism

**O.N. Kononova, A.M. Prystrom, E.N. Pla-
toschkin, A.V. Korotaev, E.P. Naumenko,
N.V. Nikolaeva, O.V. Zotova**
Early structural and functional features
diagnosis of the heart, during pregnancy
with metabolic syndrome

**A.V. .Kuroyedov, L.D. Abyшева, A.S. Al-
exandrov, N.A. Bakunina, A.S. Basinsky,
A.Yu. Brezhnev, I.R. Gazizova, A.B. Galimova,
O.V. Gapon'ko, V.V. Garkavenko, V.V. Gorod-
nichy, M.S. Gorshkova, A.A. Gusarevitch,
D.A. Dorofeev, P.Ch. Zavadsky, M.A. Zakha-
rova, O.G. Zvereva, U.R. Karimov, S.N. Lanin,
Dzh.N. Lovpache, I.A. Loskutov, E.V. Molch-
anova, V.Yu. Ogorodnikova, O.N. Onufriy-
chuk, S.Yu. Petrov, Yu.I. Rozhko, L.B. Tash-
titova, A.S. Khohlova, I.V. Shaposhnikova,
A.P. Shahalova**
Management of primary open-angle glau-
coma in practice: variants of medical, la-
ser and surgical treatment

Э.А. Повелица, В.В. Аничкин Естественные предпосылки возникновения органической эректильной дисфункции	186	E. Povelitsa, V. Anichkin Natural preconditions for development of organic erectile dysfunction	
Е.А. Свистунова, Н.И. Шевченко, М.Г. Русаленко Инфекционные осложнения, сопровождающие трансплантацию почки: проблемы и перспективы	195	E. Svistunova, N. Shevchenko, M. Rusalenko Infectious sequelae accompanying the kidney transplantation: problems and prospects	
Обмен опытом		Experience exchange	
Е.К. Курлянская Предикторы кардиальных событий и неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН I-IV ФК тяжести и сопутствующим сахарным диабетом в течение 12 месяцев наблюдения	204	E.K. Kurlianskaya Predictors of cardiac events and adverse clinical outcomes in patients with CHF FC I-IV severity and concomitant diabetes within 12 months of observation	
Е. А. Слепцова, А. А. Гончар Возможности сонографии, сцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии в предоперационной диагностике опухолей и опухолеподобных образований парашитовидных желез	209	E. Sleptsova, A. Gonchar Possibility for ultrasonic study, scintigraphy and magnetic resonance tomography in preoperative diagnostics of tumors and tumor-like neoplasms of parathyroid glands	
Правила для авторов	217		

К ПРОБЛЕМЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ. ОСОБЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И СОМАТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ ДОЗАХ

*Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им.
А.М. Никифорова МЧС России, г. Санкт-Петербург, Россия*

В обзоре представлен новый подход к изучению опасности действия радиации, основанный на исследовании особых нестохастических (немишенных) видонеспецифических немутагенных клеточных эффектов, инициированных облучением в малых дозах. Эффекты отличаются от обычно изучаемого мутагенного действия радиации массовостью, высокой частотой возникновения, дозозависимостью, практической необратимостью, проявлением вне связи с митозом. Указанные необычные эффекты рассматриваются на примере повреждения эндотелия кровеносных капилляров.

Рассмотренные материалы открывают новый подход к изучению возможностей ослабления отдаленных общебиологических последствий действия радиации.

Ключевые слова: рентгеновское излучение, малые дозы, немишенные клеточные эффекты, эндотелий миокарда крысы, малообновляющиеся ткани, ультраструктурная патология

Все возрастающее экологическое неблагополучие в значительной степени связано с угрозой слабого радиационного воздействия на большие группы населения (техногенные катастрофы, профессиональная деятельность). До настоящего времени проблема медико-биологических последствий радиационной аварии на Чернобыльской АЭС и оценка степени биологической опасности умеренных и малых доз ионизирующих излучений является предметом широкого обсуждения и дискуссий научной общественности.

В настоящее время изучение вредных последствий низкодозового облучения и разработка рекомендаций в области радиационной защиты практически целиком основываются на положениях канонической радиобиологии, а именно – принято считать, что вредные последствия действия радиации в малых дозах определяются эффектами, обусловленными поражением клеточного генома (мутациями). При этом в формировании данных последствий участвуют клетки, которые претер-

пели повреждения генетических структур, однако сохранили способность к делению. Некоторые из полученных ими повреждений могут передаваться дочерним клеткам и, в конечном итоге, приводить к опухолевой трансформации. Если клетки имеют отношение к передаче генетической информации потомкам облученных индивидуумов, то могут возникать наследственные расстройства. В соответствии с основной парадигмой радиобиологии – «теорией мишеней» – частота повреждений генетического аппарата определяется вероятностью попаданий ионизаций в молекулу ДНК. Чем выше доза радиации, тем большая вероятность успешности попаданий; при малых дозах радиации она чрезвычайно мала. Эти эффекты называются стохастическими, что отражает случайный характер их возникновения. При малых дозах радиации именно они и приняты на вооружение при оценке радиационного риска. При этом каноническая радиобиология не располагает теоретической базой для обоснования реальности возникнове-

ния после слабых воздействий нестохастических радиационных клеточных эффектов, не возрастающих с ростом дозы.

В связи с этим среди специалистов по радиационной защите человека и принято использовать признак «зависимость от дозы» в качестве критерия, позволяющего или нет относить те или иные изменения к категории радиогенных (т.е. вызванных действием радиации). В частности, примером является оценка зарегистрированного многими экспертными комиссиями подъема общесоматических заболеваний у лиц, проживающих (или проживавших) в зоне аварии на ЧАЭС, а также у ликвидаторов этой аварии. У данного контингента лиц был обнаружен часто встречающийся так называемый «дезинтеграционный синдром» (т.е. совокупность нарушений в системе регуляции). Наблюдались также повышение частоты сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии, увеличение вероятности некоторых эндокринных заболеваний, нарушений опорно-двигательного аппарата, снижение иммунитета к инфекциям и др. При этом в широкомасштабных эпидемиологических исследованиях показано, что изменение интенсивности общей заболеваемости населения районов, для которых характерны различные уровни радиогенного загрязнения, не имеют сколько-нибудь закономерной связи с коллективными дозами хронического облучения этих районов. Это послужило основанием приписывать указанные изменения влиянию нерадиационных факторов, имевших место в поставарийной ситуации, прежде всего социально-психологических. Дозонезависимость подъема общей соматической заболеваемости наблюдали и у ликвидаторов аварии. Обратимся к основному документу – Отчету Научного Комитета ООН по Действию Атомной Радиации Генеральной Ассамблеи ООН за 2000 год (НКДАР).

В нем, в частности, сообщается, что у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, получивших более 14 лет назад облучение в диапазоне доз, не превышающих установлен-

ную нормативной для аварии 0,25 Гр, характерны различные соматические заболевания. Однако указывается, что дозовые зависимости при этом отсутствуют, что рассматривается как доказательство отсутствия значимого влияния облучения в пределах полученных доз. К такому же выводу пришли и в независимо выполненных исследованиях, одно из которых проводилось в рамках программы IPHECA, а другое – при обследовании состояния здоровья сотрудников Российского Научного Центра – «Курчатовский институт», принимавших участие в ликвидации аварии. Представляется интересным, что к аналогичному выводу пришли и при медицинском обследовании ликвидаторов, перенесших острую лучевую болезнь, т.е. получивших значительно более высокие дозы радиации. И в этом случае наблюдали присоединение или обострение хронических заболеваний, которые не зависели от тяжести перенесенной лучевой болезни (т.е. от величины полученной дозы). И в этом исследовании был сделан вывод о нерадиационной природе таких осложнений.

Как уже отмечалось, отрицание радиационной природы дозонезависимой соматической патологии основывалось на парадигме об определяющей роли в ее развитии мутационных эффектов, градуально возрастающих с ростом дозы.

Экспериментальные материалы, полученные в наших многолетних исследованиях [2-6], показывают, что наряду со стохастическими мутационными эффектами существует еще одна особая категория нестохастического клеточного повреждения, которая пока еще неизвестна в широких научных кругах. Это повреждение может быть отнесено к широко изучаемым в последние годы проявлениям нестабильности генома. Оно, судя по фенотипу, обусловлено эпигенетическими изменениями. Речь идет о практически необратимом массовом наследуемом изменении клеток, возникающем по принципу альтернативности («все или ничего»), которое вполне может являться первопричиной развития дозо-

независимых общесоматических нарушений при низкодозовом облучении. Эти эффекты, названные нами «альтернативными», включаются уже при низких пороговых дозах радиации и затем не изменяются при любом увеличении их значений. Они могут быть индуцированы и некоторыми нерадиационными факторами, однако радиация, безусловно, является их индуктором. Альтернативные эффекты (АЭ) видо-неспецифичны. Они впервые обнаружены И.Б. Бычковой и соавторами [2, 4] у различных одноклеточных организмов, имеющих разную организацию генома, далеко отстоящих друг от друга в филогенетическом отношении, а позже в разных тканях млекопитающих [6]. Для проявления указанных изменений характерно устойчивое (практически необратимое) дозозависимое повышение вероятности повреждения и гибели клеток, возникающее уже в ранние сроки после воздействия. Существенно, что альтернативные изменения, в отличие от традиционно изучаемых, способны проявляться вне связи с клеточным делением, т.е. они циклонезависимы. Благодаря столь нетрадиционным свойствам данные эффекты у млекопитающих ярко проявляются в тканях с низкой интенсивностью пролиферации (так называемые «малообновляющиеся ткани»), повреждение которых, как известно, играет большую роль в патогенезе отдаленной неканцерогенной соматической патологии [1].

Для выявления альтернативных эффектов (во всяком случае по критерию гибели клеток) важным условием является наличие разрыва между пороговыми дозами, вызывающими феномен, и дозами, индуцирующими более выраженные эффекты обычного типа. Иначе альтернативные эффекты с характерной для них дозозависимостью могут быть замаскированы более сильным дозозависимым повреждением. В опытах с высокорезистентными одноклеточными организмами такой разрыв был весьма значителен. Он соответствовал примерно стократному увеличению дозы. Это и способствовало деталь-

ному изучению фенотипа альтернативных эффектов. Можно было предположить, что весьма благоприятная ситуация для таких исследований сложится и в малообновляющихся тканях. В этих тканях из-за редких делений (например, в эндотелиальной и мышечной оболочках сосудов, в тканях канальцев почки, печени и др.) или их практически полного отсутствия (миокард, ЦНС) опасность маскировки АЭ традиционно изучаемым радиационно-генетическим клеточным повреждением (репродуктивная гибель, цитогенетические эффекты) практически исключена. Это же касается и интерфазной гибели клеток (апоптоза), которая для таких тканей не характерна.

Известно, что малообновляющиеся ткани, клетки которых делятся очень редко или вообще не делятся в обычных физиологических условиях, весьма радиорезистентны. Грубых нарушений в них не наблюдается даже при дозах порядка нескольких десятков и даже сотни Гр. Повреждение однако, как показано в основополагающих работах Г.С. Стрелина и его школы [10], обнаруживается после дополнительных воздействий, вызывающих пролиферацию клеток, проявляясь в замедлении и искажении процессов регенерации. Есть основание считать, что это в значительной степени связано с реализацией генетических нарушений в ходе сложных регенерационных преобразований, которые сопровождаются митотическим делением тех или иных клеточных элементов (основных или опорных). Проявление потенциального генетического повреждения в различных малообновляющихся тканевых системах (трубчатая кость, сухожилие, периферический нерв, коллатеральные анастомозы артерий, скелетная мышца) составляли около 10 Гр, т.е. и они лежали в области относительно высоких доз. При меньших дозах заметных отличий от контроля не наблюдали.

Таким образом, с общепринятых позиций, основанных на учете проявления генетического повреждения, малообновляющиеся ткани (особенно в физиологических условиях) являются малоуязвимыми

для действия радиации. Это затрудняет понимание их участия в формировании вредных соматических последствий, особенно после относительно слабых радиационных воздействий, когда в соответствии с «принципом попаданий» число генетически поврежденных клеток незначительно.

В связи с этим большой интерес имеют представляемые нами данные, которые позволяют по-новому подойти к оценке радиочувствительности малообновляющихся тканей и по-новому поставить вопрос об их участии в развитии отдаленной неопухолевой соматической патологии. В общей форме они могут быть отнесены к проблеме внутриклеточной регенерации, поднятой в свое время Д.С. Саркисовым [8]. В соответствии с его концепцией именно эта форма обновления имеет основное значение для функционирования редко пролиферирующих тканевых систем как в обычных условиях, так и после повреждающего воздействия (физиологическое и репаративное внутриклеточное обновление).

В радиобиологии указанные представления, издавна признанные специалистами по проблемам регенерации, еще не привлекли к себе общего внимания. Однако в некоторых радиобиологических экспериментах они нашли подтверждение и развитие. Еще в 60-80-е годы, при электронно-микроскопическом исследовании лучевых изменений в разных малообновляющихся тканях, было обнаружено появление в них значительного количества клеток с разнообразными ультраструктурными изменениями от преобладающих очаговых до диффузных, способных привести клетки к гибели. Такие изменения выявлены при дозах радиации порядка от нескольких Гр до долей Гр. Следовательно, по данному признаку малообновляющиеся ткани отнюдь не радиорезистентны. Подобные изменения обнаружены в опытах с различными животными (крысы, мыши, хомяки, кролики, собаки, морские свинки, обезьяны), в разных малообновляющихся тканях (эндотелий кровеносных сосудов, гладкая мускулатура сосудистой стенки,

мышцы сердца, ткани печени, почек, головного мозга и др.).

Анализ этих данных показывает, что в реакции разных тканей на облучение имеют место одинаковые черты: 1) изменения обнаруживаются как в ранние, так и в отдаленные сроки после воздействия; 2) они не связаны с клеточным делением; 3) имелся широкий спектр элементов цитопатологии с явным преобладанием относительно легких форм; 4) деструкция первично локализовалась в цитоплазматических структурах; 5) гибель клеток чаще всего происходила по типу некроза; 6) поврежденные клетки были мозаично вкраплены среди кажущихся нормальными; 7) обнаруживались признаки компенсаторных изменений, состоящие в гипертрофии и гиперплазии некоторых внутриклеточных структур; 8) в количественном отношении картина резко отличалась от контроля; в то же время существенных качественных изменений не наблюдали.

В радиобиологических экспериментах указанная реакция наиболее тщательно исследована Р.П. Степановым и сотрудниками при электронно-микроскопическом наблюдении за эндотелиальной и мышечной оболочками сосудов [7], а позже за эпителием почечных канальцев [9].

Совместно с Р.П. Степановым [3, 5, 6] мы провели анализ дозовых и временных зависимостей этих нарушений, который показал, что они весьма напоминают АЭ, обнаруженные в опытах с одноклеточными организмами.

Выяснилось, что и в этом случае слабое для объектов радиационное воздействие индуцирует резкий переход клеточных популяций в устойчивое (практически необратимое) альтернативное состояние, для которого характерно повышение предрасположенности клеток к повреждению и гибели. Эффект также не возрастал с ростом дозы, т.е. и в этом случае изменение можно было трактовать как смену установки гомеостаза в сторону усиления дистрофических процессов, осуществляющуюся по принципу «все или ничего», как

своеобразную болезнь клеточных популяций. В исследованных тканях эти изменения возникали при дозах порядка долей Гр, что позволяет говорить о высокой радиочувствительности малообновляющихся тканей по данному признаку.

Наиболее детально нами анализировались данные, полученные при электронной микроскопии эндотелия капилляров миокарда крысы [6]. Взрослые самцы белых беспородных крыс облучали рентгеновскими лучами в разных дозах при разных условиях воздействия (общее облучение в дозах 0,5, 2,25 и 4,5 Гр; облучение области миокарда в дозах 9, 30, 48 и 100 Гр и частичное облучение области живота в дозах 9 и 18 Гр). Материал для электронной микроскопии брали из разных участков миокарда в ближайшие (1-48 час), более отдаленные (4-30 сут) и поздние (3-18 мес) сроки после воздействия. Контролем служили одновозрастные крысы, которых содержали в тех же условиях, что и подопытных.

Показано, что все примененные воздействия вызывают в популяции эндотелиоцитов стереотипные ультраструктурные нарушения. Имели место персистенция изменений; широкий спектр патологии с преобладанием мелких очаговых дефектов; преимущественная локализация в цитоплазме; отсутствие связи с митозом; мозаичный характер распределения в популяции; признаки компенсаторно-восстановительных процессов.

Для выявления АЭ в качестве наиболее надежных морфологических критериев были выбраны: отечная дегенерация, внутриклеточный лизис и изолированное повреждение митохондрий. Эти нарушения встречаются наиболее часто и не представляют затруднений для дифференциальной диагностики. Они развиваются независимо друг от друга.

Отечная дегенерация, особенно характерная для сосудистых эндотелиоцитов, сопровождается деструкцией цитоструктур, увеличением объема клеток, их выбуханием в пространство капилляров. На терминальной стадии процесса наблюда-

ется полное опустошение цитоструктур, разрушение ядерной оболочки и разрывы плазмолеммы.

Основным признаком внутриклеточного лизиса является наличие в цитоплазме эндотелиоцитов ограниченных дефектных участков различных размеров, которые хорошо заметны по резкому просветлению матрикса цитоплазмы и увеличению объема этой части клеток.

Изолированное повреждение митохондрий заметно по образованию миелиновых глыбок на месте частичной дегенерации крист. Реже наблюдается умеренное отечное набухание митохондрий, сопровождающееся частичной редукцией крист без каких-либо иных признаков повреждений цитоплазмы и ядра. Эти дефекты обнаруживали в одной или нескольких митохондриях (реже – во всех).

У интактных животных (28 крыс) оценивали частоту встречаемости эндотелиоцитов с учитываемыми видами внутриклеточных изменений у контрольных животных на протяжении 18 мес. от начала исследований. В контроле имеется небольшой уровень спонтанных изменений. При этом встречаются, главным образом, клетки с признаками отечной дегенерации и изолированного повреждения митохондрий. Случаев внутриклеточного лизиса не наблюдали ни у одного из исследованных животных. Эта картина ни качественно, ни количественно не зависела от возраста животных. В соответствии с [8] наблюдаемые спонтанные изменения можно понять как проявление деструктивных процессов в ходе физиологического внутриклеточного обновления эндотелия.

В опыте поврежденные клетки встречаются значительно чаще, чем в контроле, причем это касается всех учитываемых изменений. Данный эффект регистрировали на протяжении всего срока исследований. Особенно демонстративны данные, полученные при подсчете клеток с внутриклеточным лизисом, которых в контроле ни разу не обнаружили. В опыте же их выход регистрировали на всех временных точках.

Мы суммировали данные, полученные при учете разных ультраструктурных изменений с тем, чтобы судить об общем содержании учитываемых нами дефектных клеток в популяции эндотелиоцитов. При такой подаче материала разница опыта с контролем еще более убедительная. Среднее содержание дефектных клеток за срок наблюдения с доверительными границами ($P=0,05$) составило для 38 подопытных крыс $18,5 \pm 2,8$, что более чем на порядок превышает соответствующий уровень в контроле ($1,29 \pm 0,4$).

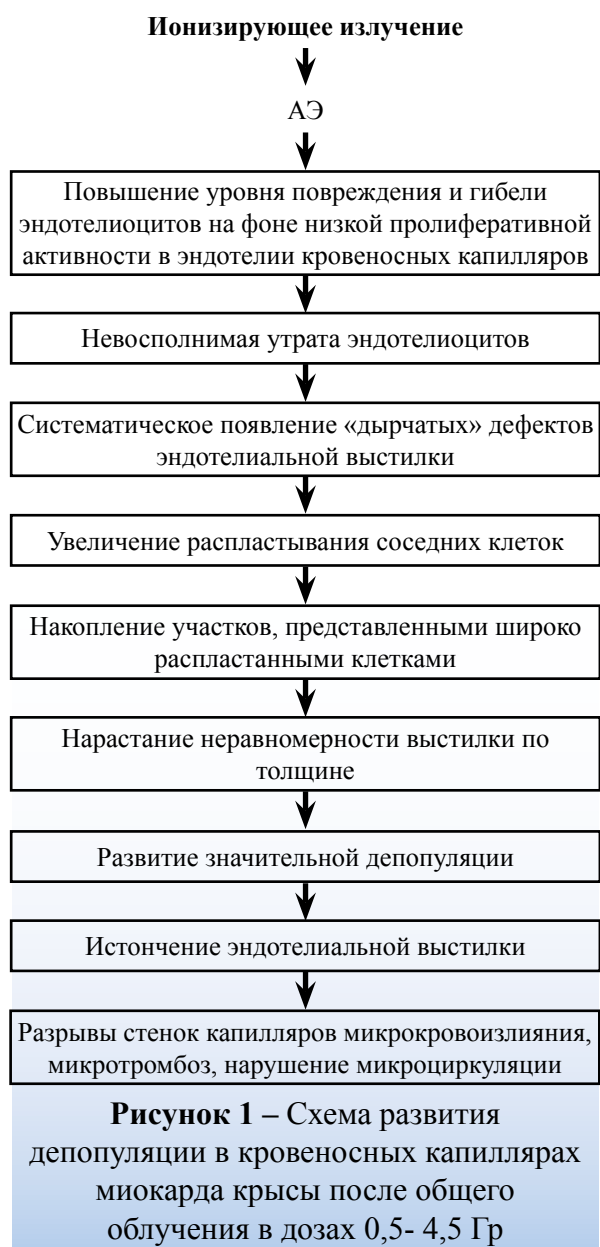
Таким образом, облучение в дозе 0,5 Гр вызывает серьезное морфологическое перестроение в сосудистом эндотелии крыс.

То же наблюдали и при более высоких дозах общего облучения – 2,25 и 4,5 Гр. Средний уровень содержания дефектных клеток с доверительными границами ($P=0,05$) составил в этих опытах $14,2 \pm 6,0$ и $16,0 \pm 2,0$ соответственно. При этом соотношение разных типов внутриклеточных нарушений было таким же, как после облучения в дозе 0,5 Гр.

Обращает на себя внимание характерная, не свойственная традиционно изучаемым радиационным клеточным эффектам, временная динамика изменений. Отклонения от контроля при любой дозе возникали в ранние сроки (регистрировались уже в первые часы после воздействия), а затем сохранялись без существенных изменений на протяжении всего периода исследований (12-18 мес). Помимо этого обнаружилось необычное для радиобиологических эффектов, но типичное для альтернативных, соотношение между дозой излучения и степенью эффекта. Из представленных данных следует, что в диапазоне доз 0,5-4,5 Гр (т.е. при увеличении дозы в 9 раз) выход поврежденных клеток не возрастает с ростом дозы.

В связи с проблемой отдаленных эффектов малых доз радиации и выявленными изменениями эндотелиоцитов важно было проанализировать, как могут отражаться данные клеточные нарушения на общем состоянии ткани.

Логично предположить, что устойчивое повышение выхода погибающих клеток, с одной стороны, и низкая пролиферативная активность ткани с другой, приводят к снижению численности клеток в популяции, вплоть до той или иной степени опустошения ткани. Снижение численности должно особенно проявляться в тех тканях, в которых на фоне крайне редких клеточных делений значительно повышается выход нежизнеспособных клеток. В нашем случае такие соотношения хорошо прослежены в эндотелии кровеносных капилляров. На рисунке 1 представлена схема развития депопуляции в кровеносных капиллярах миокарда крысы после общего облучения в дозах 0,5-4,5 гр. В этой ткани в местах десквамации погибших клеток систематически появлялись дефектные участки (при сохранении не клеточного слоя капилляров). Эти «дырчатые» участки ликвидировались за счет увеличения распластывания соседних неповрежденных (или мало поврежденных) клеток, что приводило к истончению данных участков эндотелия. Число истонченных участков со временем росло. Происходила постепенная депопуляция эндотелиальной выстилки [7]. Изменения такого рода можно, по-видимому, сопоставить с появлением в отдаленные сроки после облучения в относительно малых дозах разнообразных нарушений микроциркуляции (разрывы стенок капилляров с микрокровоизлияниями, образование микротромбов, нарушение кровотока в отдельных участках капиллярной сети, сокращение ее плотности). Предполагается, что из патологических изменений, наблюдаемых в эндотелии, этому могут способствовать закупорка или сужение просвета капилляров разбухающими при отеке эндотелиоцитами, а также десквамация гибнущих эндотелиоцитов с сопутствующим разрывом базального слоя капилляра. Развитие этих изменений, как следует из анализа материала, представленного в [7], подчиняется обнаруженным нами закономерностям. Тем самым появляются некоторые новые экспериментальные обоснования результатам кли-



нических наблюдений о повышении риска развития сосудистой патологии в отдаленные сроки после облучения в малых дозах.

Обнаружение изменений альтернативного типа не только на одноклеточных организмах, но и в опытах с млекопитающими свидетельствует об их универсальном характере. Новым в опытах с млекопитающими оказалось то, что была доказана возможность проявлений АЭ на внутриклеточном уровне организации. Это, с одной стороны, обогащает представления о регуляции процессов внутриклеточного обновления, с другой – о закономерностях изменений альтернативного типа.

В прикладном аспекте существенно, что обнаруживаются неизвестные ранее процессы, обеспечивающие развитие структурных изменений в малообновляющихся тканях млекопитающих уже после слабых радиационных воздействий.

Остается не исследованным вопрос о наименьших величинах доз радиации, вызывающих у высших животных эффекты альтернативного типа. Не сделаны попытки экстраполировать полученные экспериментальные данные на человека (напомним, что по «обычным меркам» использованные в опытах животные значительно более радиорезистентны, чем человек. Эти вопросы должны явиться предметом дальнейших исследований.

Библиографический список

1. Александров, С.Н. Патогенез сокращения продолжительности жизни облученных биологических объектов / С.Н. Александров // Проблемы радиационной геронтологии. М., Атомиздат. 1978. – С. 192-207.
2. Бычковская, И.Б. Проблема отдаленной радиационной гибели клеток / И.Б. Бычковская. – М.: Энергоатомиздат, 1986. – 158 с.
3. Об особой форме радиоиндуцированной нестабильности генома / И.Б. Бычковская [и др.] // Радиационная биология. Радиационная экология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 688-693.
4. Бычковская, И.Б. Особое радиационное наследуемое нестохастическое повреждение на клеточном уровне организации / И.Б. Бычковская, Е.И. Комаров // Радиобиология. – 1990. – Т. 30, № 4. – С. 467-476.
5. Бычковская, И.Б. Особая категория вредных радиационных последствий: альтернативные изменения / И.Б. Бычковская, Е.И. Комаров, Р.Ф. Федорцева // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2005. – Т. 50, № 5. – С. 5-15.
6. К проблеме псевдомутагенеза. Персистирующее повышение уровня изменчивости клеток, индуцируемое радиацией и некоторыми другими агентами / И.Б. Быч-

ковская [и др.] // Радиационная биология. Радиационная экология. – 1996. – Т. 36, вып. 6. – С. 926-931.

7. Воробьев, Е.И. Ионизирующая радиация и кровеносные сосуды / Е.И. Воробьев, Р.П. Степанов. – М.: Энергоатомиздат, 1985. – 124 с.

8. Саркисов, Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза / Д.С. Саркисов. – М.: Медицина, 1977. – 350 с.

9. Степанов, Р.П. Анализ эффектов повреждения, индуцированных в тканях поч-

ки воздействием относительно малых доз ионизирующих излучений / Р.П. Степанов, О.В. Кирик, В.Н. Комаревцев // Матер. Всесоюзной научно-практической конференции “Медицинские последствия экстремальных воздействий на организм” Актуальные вопросы военно-полевой терапии. – СПб, 2000. – С. 296-297.

10. Стрелин, Г.С. Регенерация и лучевые повреждения. В кн.: Очерки по проблемам регенерации / Г.С. Стрелин. – М.: Медицина, 1966. – С. 151-211.

S.S. Aleksanin, R.F. Fedortseva, I.B. Bychkovskaya

THE PROBLEM OF REMOTE EFFECTS OF RADIATION. SPECIAL CELL EFFECTS AND SOMATIC CONSEQUENCES OF LOW DOSES EXPOSURE

The review presents a new approach to study risks of radiation based on the research in special non-stochastic (non-target), species non-specific, non-mutagen cellular effects initiated by exposure to low doses. The effects differ from those traditionally studied mutagenic effects of radiation by mass nature, high frequency, dose-independence, practical inconvertibility, display out of mitosis. These unusual effects are examined by the example of damage to the endothelium of blood capillaries. Examined materials open a new approach to study of possibility of decrease of the remote biological consequences of radiation.

Key words: *X-ray, low doses, non-target cellular effects, endothelium of rat myocardium, low regenerated tissues, ultrastructural pathology*

Поступила в печать 29.02.2016