

ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО  
ДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ

УДК 577.391;577.346;575.224.23

© 1995 г. С. А. Гераськин

КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ КОНЦЕПЦИЙ И ПОДХОДОВ  
К ОЦЕНКЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ ДОЗ  
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Анализ современных концепций и подходов к оценке биологического действия малых доз ионизирующего излучения показал, что в настоящее время не существует единой общепризнанной концепции биологического действия малых доз ионизирующего излучения. Используемые для оценки генетического риска малых доз модели, основанные на линейной беспороговой концепции, носят экстраполяционный характер, не имеют прочного биологического обоснования и входят в противоречие с имеющимися экспериментальными данными. Анализ экспериментально наблюдаемых реакций клетки на облучение позволяет сделать вывод о том, что закономерности выхода генетических нарушений в области малых доз характеризуются ярко выраженной нелинейностью и имеют универсальный характер, различаясь для разных объектов значениями доз, при которых происходит изменение характера зависимости и которые определяются их чувствительностью к внешним воздействиям.

*Малые дозы, генетические повреждения, репарация ДНК.*

Случайный характер проявления генетических эффектов малых доз, обусловленный как принципиальной стохастичностью процесса взаимодействия ионизирующих излучений с гетерогенной биологической структурой, так и случайным характером реализации первичных повреждений молекул ДНК в конечный биологический эффект, а также достаточно высокий (по сравнению с индуцированным малыми дозами) спонтанный уровень генетических повреждений, делают проблематичным получение корректной оценки генетического риска облучения в малых дозах, основанной исключительно на данных эксперимента. Невысокая статистическая достоверность экспериментальных данных о генетических эффектах малых доз позволяет дать приемлемое их описание в рамках принципиально различных математических моделей [1, 2], что ставит под сомнение использование любой из них для оценки генетического риска. Но даже если имеющаяся в нашем распоряжении информация позволила бы сделать выбор в пользу одной из альтернативных функций, обоснование законности ее использования для экстраполяции наблюдаемых частот к нулевой дозе все равно требует привлечения дополнительных (внеэмпирических) сведений.

Эмпирическую основу оценки генетического риска облучения в малых дозах составляют результаты радиобиологических экспериментов и эпидемиологические данные. Теоретическая же основа оценки генетического риска должна базироваться на модели дозовой зависимости, с помощью которой осуществляется экстраполяция

в область, недоступную для непосредственных наблюдений. При построении такой модели должны быть решены следующие задачи:

1) аппроксимировать поведение зависимости доза — выход генетических нарушений в области, доступной для ее непосредственного наблюдения;

2) обосновать теоретически аналитическое продолжение этой зависимости в область малых доз (область прогноза).

Если первая из сформулированных задач не представляет особой сложности, а ее решение может быть получено с помощью имеющихся в современной математике средств и методов [3, 4], то для решения второй и наиболее сложной задачи необходимо иметь концепцию биологического действия ионизирующего излучения, позволяющую с единых позиций описать имеющуюся эмпирическую информацию о генетическом действии ионизирующего излучения во всем диапазоне доз. Доверие к новым фактам, полученным на основе такой концепции, должно быть основано на взаимном соответствии (функциональном изоморфизме) биологического явления и его теоретической модели.

В настоящее время не существует единой общепризнанной концепции биологического действия малых доз ионизирующих излучений. Наибольшее распространение получила линейная беспороговая концепция, в пользу которой высказались авторитетные международные организации. Ее теоретическую основу составляют следующие два положения [5]:

индукция ионизирующими излучением повреждений в молекуле ДНК является беспороговым процессом;

зависимость доза — эффект в отношении выхода генетических повреждений является линейной во всем диапазоне доз.

Прямыми следствием линейной беспороговой концепции является вывод о том, что любое сколь угодно малое превышение ЕРФ (естественного радиационного фона) сопровождается возникновением дополнительных генетических нарушений в виде мутационного изменения половых и соматических клеток с возможной злокачественной трансформацией последних. Однако линейная зависимость, спрашивавшая для индукции потенциальных повреждений в молекулах ДНК, не обязательно должна приводить к аналогичной зависимости по выходу генетических нарушений вследствие наличия в клетке систем reparации. В области малых доз закономерности выхода генетических нарушений могут иметь качественно иной характер, поскольку частота индукции ионизирующими излучением повреждений геномных молекул в этом диапазоне гораздо ниже уровня спонтанного мутагенеза [6].

Вторая точка зрения полярна первой — постулируется, что ЕРФ обязателен для нормального развития всего живого, а повышенные его уровни благотворно воздействуют на все уровни организации живой материи [7]. Сторонники этой точки зрения видят подтверждение ее справедливости в наличии эффектов стимуляции при облучении разных видов живых организмов (микроорганизмов, растений, животных и человека) малыми дозами ионизирующих излучений. Описаны результаты опытов, свидетельствующие о том, что экранирование от ЕРФ ведет к ослаблению роста и развития организмов. При этом анализ генетических последствий облучения фактически подменяется описанием феномена компенсаторного усиления физиологических функций, само существование которого не только не исключает, а скорее косвенно свидетельствует об индукции изменений в наследственном аппарате. Таким образом, термин «стимуляция» нельзя считать синонимом полезности или даже безвредности воздействия, поскольку восприятие его результатов с точки зрения хозяйственной деятельности или лечебных процедур может оказаться весьма далеким от биологической сущности явления. Более того, совершенно правильно констатируя качественное различие ответных реакций клетки на действие больших и малых доз, А. М. Кузин одну из причин этого феномена видит в различии физических механизмов передачи энергии ионизирующими излучением биологическим системам при облучении в больших и малых дозах. По его мнению [7], «если для биологических

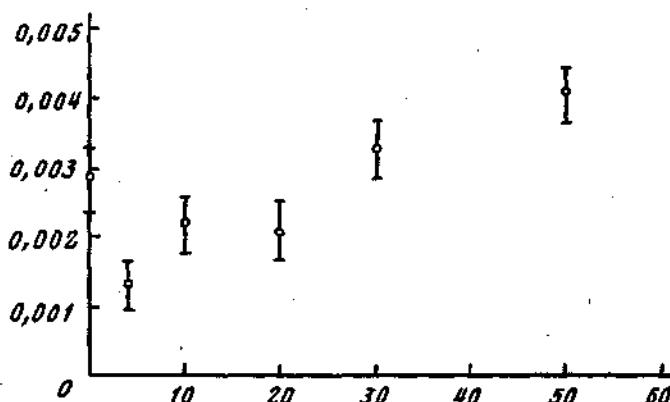


Рис. 1. Частота выхода дикентриков в культуре лимфоцитов человека при действии низких доз ионизирующего излучения. Данные из работы [11]  
По оси абсцисс — доза облучения, мГр; по оси ординат — число аберраций на 100 клеток

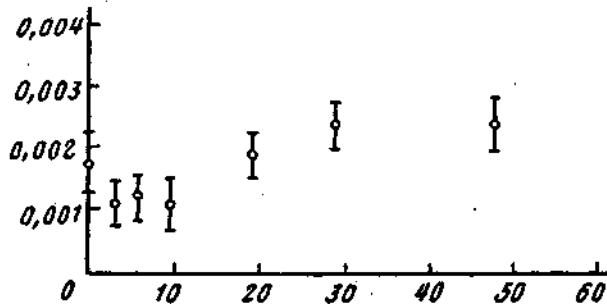


Рис. 2. Частота выхода дикентриков в культуре лимфоцитов человека при действии низких доз ионизирующего излучения. Данные из работы [12]  
По оси абсцисс — доза облучения, мГр; по оси ординат — число аберраций на 100 клеток

эффектов, возникающих при воздействии больших доз ионизирующего излучения, ведущим начальным процессом в поражающем действии радиации является ионизация молекул, то для эффектов, индуцируемых малыми дозами и мощностями, ведущее значение приобретает возбуждение молекул, не разрушающее их структуру». Однако это в корне неверно. Физические акты взаимодействия излучения с веществом качественно не зависят от величины поглощенной дозы, поэтому большие и малые дозы ионизирующего излучения различаются вовсе не энергией квантов, а их числом, пересекающим в единицу времени чувствительный объем [8]. С физической точки зрения различие между большими и малыми дозами носит не качественный, а количественный характер в отличие от биологических эффектов разных диапазонов электромагнитного излучения [9], которые действительно обусловлены принципиальным различием физических механизмов передачи энергии биологическим структурам. Вместе с тем существуют серьезные различия в распределении по клеткам событий поглощения энергии при облучении большими и малыми дозами [8].

К настоящему времени накопилось достаточно много фактов, свидетельствующих в пользу нелинейного характера дозовой зависимости по выходу генетических повреждений в области малых значений экспозиции. Наиболее полные данные имеются в отношении частоты аберраций хромосом, индуцируемых в

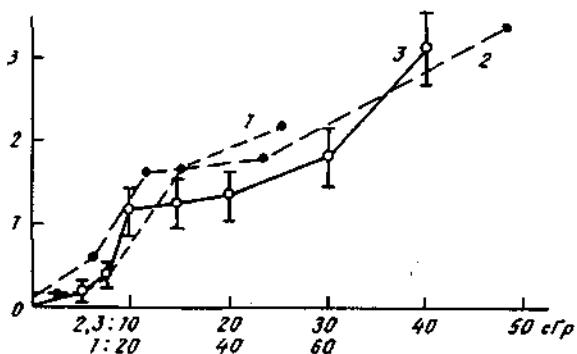


Рис. 3

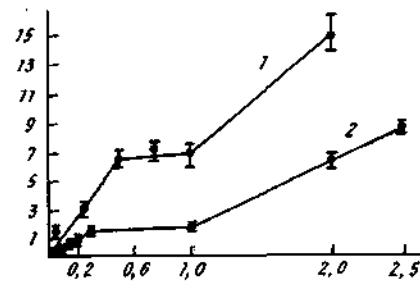


Рис. 4

Рис. 3. Частота аберраций хромосом в культуре лимфоцитов человека при действии низких доз ионизирующего излучения. Данные из работы [10]  
По оси абсцисс — доза облучения, сГр; по оси ординат — число аберраций на 100 клеток

Рис. 4. Зависимость цитогенетического повреждения фибробластов китайского хомячка (1) и проростков конских бобов (2) от дозы  $\gamma$ -облучения. Данные из работы [16]  
По оси абсцисс — доза облучения, Гр; по оси ординат — число микродядер на 100 клеток

лимфоцитах периферической крови человека низкодозовой радиацией. Уникальное сочетание свойств [10] закономерно выдвинуло лимфоциты на первое место среди тест-систем, предназначенных для оценки генетических эффектов низкодозовой радиации. Именно на этом объекте были выполнены наиболее масштабные исследования формы дозовой зависимости. Анализ многочисленных работ разных авторов позволяет выделить два участка, в пределах которых дозовая зависимость отклоняется от ожидаемой линейной. Существенные отклонения были выявлены в области доз ниже 5 сГр. На рис. 1 и 2 представлены данные исследовательских групп, возглавляемых Дж. Поль-Релинг [11] и Д. Ллойдом [12], которыми были выполнены наиболее тщательные исследования дозовой зависимости в этом диапазоне. Анализ полученных в этих экспериментах результатов показал, что фиксируемая при дозах до 2 сГр частота дистропиков не превышает контрольного уровня. Более того, все шесть полученных в трех независимых экспериментах [11—13] точек в диапазоне 0,3—1,0 сГр лежат ниже (иногда статистически достоверно [11]) соответствующего контроля. Сходные результаты были получены и в других экспериментах этих исследовательских групп [13, 14].

Второй интервал, в котором наблюдается существенное изменение наклона дозовой зависимости, варьирует у разных авторов в диапазоне 10—50 сГр. На рис. 3 представлены сведения воедино проф. А. В. Севанькаевым [10] данных разных исследователей об индукции малыми дозами ионизирующего излучения аберраций хромосом в лимфоцитах периферической крови человека. Видно, что частота фиксируемых в этом диапазоне аберраций нелинейно зависит от величины дозы. Еще одной особенностью, присущей представленным на рис. 3 эмпирическим зависимостям, является наличие дозонезависимого участка (плато) по выходу генетических повреждений. Поскольку сходные зависимости воспроизводятся с удивительным постоянством в независимых исследованиях разных авторов (см. обзоры по этому поводу в работах [10, 15]), можно полагать, что такое поведение кривой доза — эффект определяется не случайными флуктуациями, а обусловлено качественными особенностями, присущими анализируемым экспериментальным данным. Представленные результаты со всей очевидностью демонстрируют неправомерность линейной экстраполяции наблюдаемых при дозах выше 50 сГр частот к нулевой дозе. Поскольку зависимость выхода генетических повреждений от дозы в этом диапазоне носит сложный, нелинейный характер, корректная количественная оценка генетического риска облучения в этом, на-

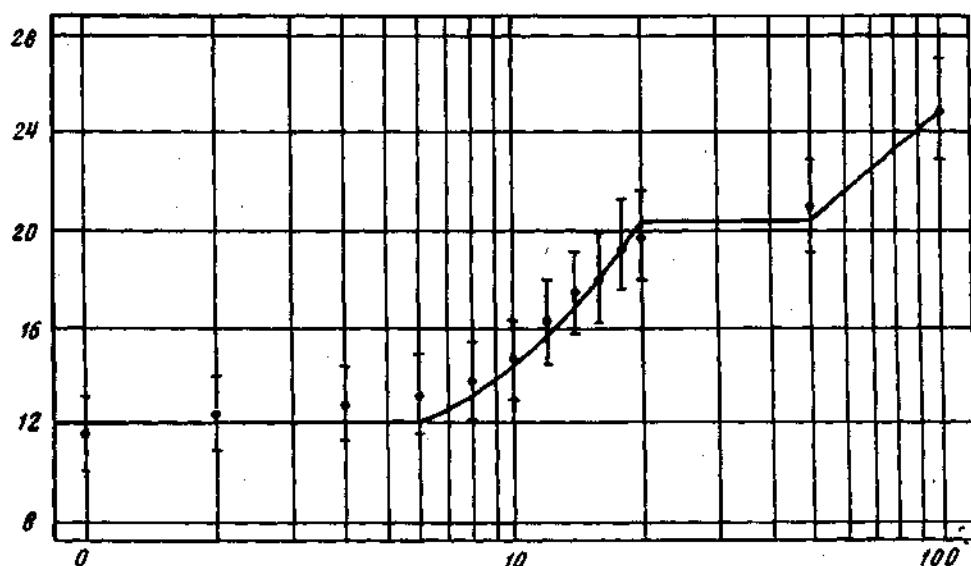


Рис. 5. Изменение частоты аберрантных клеток в листовой меристеме ячменя в зависимости от дозы облучения  
По оси абсцисс — доза облучения, сГр; по оси ординат — процент аберрантных клеток

иболее важном с точки зрения практических приложений случае может быть основана только на ясном понимании молекулярно-клеточных механизмов формирования ответной реакции клетки на облучение в низких дозах.

Аналогичные зависимости были получены и на других объектах. На рис. 4 представлены данные проф. Е. Э. Ганасси с сотр. [16] о зависимости выхода цитогенетических повреждений у фибробластов китайского хомячка и проростков *Vicia faba* от дозы  $\gamma$ -облучения. Видно, что для этих объектов, принадлежащих к разным царствам живой природы, так же, как и для лимфоцитов человека, характерно наличие плато на дозовой кривой, а некоторое различие в значениях доз, при которых происходит изменение характера зависимости, может быть обусловлено различной чувствительностью исследуемых объектов к внешнему воздействию. На рис. 5 представлены полученные в нашем институте данные об изменении частоты аберрантных клеток в листовой меристеме ячменя в зависимости от дозы облучения. Сходные результаты были получены и в других наших исследованиях [17], не направленных специально на выявление формы дозовой зависимости. Отметим, что во всех рассмотренных случаях имеет место более сложная, чем линейная или линейно-квадратичная, дозовая зависимость.

Похожие зависимости наблюдаются и при использовании других критериев, в основе которых лежит повреждение генетического аппарата клетки. На рис. 6 представлены данные [18] о частоте неопластической трансформации в культуре фибробластов мыши при однократном и фракционированном облучении. Сопоставление представленных на рис. 1—6 экспериментальных данных, полученных разными исследователями на разных объектах, позволяет сделать важный вывод о том, что закономерности выхода генетических нарушений в области малых доз характеризуются ярко выраженной нелинейностью и имеют универсальный характер.

Большая часть цитированных авторов объясняет наличие регистрируемого в их экспериментах дозонезависимого участка функционированием репарационных систем. Особую позицию занимает в этом вопросе Д. М. Спилковский [15], который считает, что плато может быть связано с существованием специализированной малой субпопуляции клеток эволюционного резерва, в которых малые дозы программируемо индуцируют аутоиндукцию структурных нарушений генома.

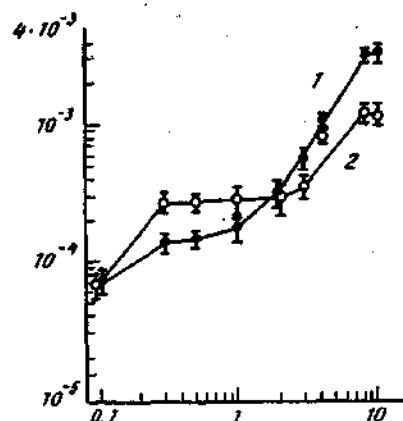


Рис. 6. Частота неопластической трансформации в культуре фибробластов мыши при однократном (1) и фракционированном (2) рентгеновском облучении. Данные из работы [18]. По оси абсцисс — доза облучения, Гр; по оси ординат — доля трансформированных клеток

В этой связи нам представляется необходимым дать ответ на критику возможности объяснения экспериментально регистрируемого в сопредельной с областью малых доз плато индукции репарационных систем. В работе [15] выдвигаются три довода против этого утверждения. Ответим последовательно на каждый.

1. «Отсутствует зависимость от мощности дозы, что не характерно для процессов восстановления повреждений». Зависимость процессов восстановления от мощности дозы определяется прежде всего конечной емкостью репарационных систем, т. е. их способностью восстановить в единицу времени не более определенного количества потенциальных повреждений. Поэтому феномен мощности дозы касается в этом случае не самого существования плато, которое, по нашему мнению, обусловлено мутагенным характером инициируемых в этом диапазоне систем SOS-ответа, а его границ, поскольку как момент инициации, так и исчерпания емкости систем SOS-ответа определяется интенсивностью (т. е. количеством индуцируемых в единицу времени повреждений) внешнего воздействия.

2. «Число аберраций в этой области доз больше ожидаемого». В этом экспериментально наблюдаемом многими исследователями на разных тест-системах и биологических объектах феномен можно увидеть противоречие, поскольку «в этом диапазоне доз число аберраций больше ожидаемого, тогда как адаптивная реакция должна приводить к обратному эффекту, т. е. к снижению числа аберраций» [15]. На самом деле никакого противоречия нет, поскольку реакции адаптивного и SOS-ответа инициируются в разных дозовых диапазонах. При этом адаптивный ответ, инициируемый дозами 0,5—10 сГр [15, 19], действительно может приводить к снижению выхода аберраций (см., например, рис. 1 и 2). Активация же мутагенной системы SOS-ответа, для инициации которой необходима большая интенсивность воздействия, приводит в области относительно малых доз к увеличению выхода генетических повреждений, что и фиксируется в эксперименте как появление дозонезависимого участка за пределами диапазона доз, характерных для индукции адаптивного ответа.

3. «Регистрируются клетки с множественными хромосомными аномалиями, число которых на порядок больше ожидаемого при малых дозах». Действительно, в исследованиях ряда авторов при облучении как *in vitro* [12, 13], так и *in vivo* [20] было обнаружено определенное количество мультиаберрантных клеток, факт существования которых (если исходить из гипотезы о том, что их происхождение связано с индукцией аберраций ионизирующим излучением) не может быть объяснен даже в предположении о существенной неравномерности событий поглощения энергии в популяции клеток. Следует отметить, что частота появления таких клеток не проявляет закономерной изменчивости с ростом дозы и, более того, подобный феномен наблюдается у необлученных доноров [13, 21] (так, из трех обнаруженных в исследовании [13] мультиаберрантных клеток две при-

---

надлежат контрольной выборке). Редкая встречаемость и отсутствие какой-либо зависимости от дозы свидетельствуют скорее в пользу обусловленности анализируемого феномена какими-то другими причинами, хотя и не позволяют полностью исключить гипотезу о том, что одним из возможных индукторов, стимулирующих появление мультиаберрантных клеток, может являться облучение. С этих позиций феномен мультиаберрантных клеток ни в коей мере не противоречит возможности объяснения существования плато на дозовой зависимости индукцией репарационных процессов.

Проведенный анализ свидетельствует о том, что имеющейся в нашем распоряжении эмпирической информации недостаточно для обоснованного выбора одного из альтернативных (индукция репарационных процессов или наличие специализированной чувствительной субпопуляции) объяснений феномена качественного различия ответных реакций клетки на облучение в больших и малых дозах. Мы склоняемся в пользу репарационной гипотезы. Попробуем если не обосновать, то хотя бы объяснить свой выбор.

Суть предложенной Д. М. Спитковским [15] концепции действия малых доз ионизирующих излучений на клетки заключается в постулировании новой фундаментальной программируемой реакции клеток — аутоиндуции в них аномалий кариотипа и других нарушений генома в результате воздействия малых доз повреждающих агентов. Согласно этой концепции, любая клеточная популяция состоит из двух принципиально различающихся субпопуляций. Для клеток одной из них «характерен адаптивный ответ, зависимость последнего от мощности дозы, уменьшение по сравнению с ожидаемым числа генетических нарушений», а для второй — «увеличение по сравнению с ожидаемым числа генетических нарушений, их независимость от мощности дозы», наличие аномального количества клеток с многочисленными аберрациями хромосом. Следует особо подчеркнуть, что имеется в виду не полиморфизм в реакции клеток на действие излучения, а именно существование двух дискретных, принципиально различающихся по ответной реакции на малые дозы облучения субпопуляций.

Отмечая значительную эвристическую ценность предложенной Д. М. Спитковским концепции, особенно в части анализа событий поглощения энергии в области малых доз и молекулярно-клеточных механизмов формирования ответной реакции клеток на облучение в этом диапазоне, следует все же отметить, что внимательный ее анализ вызывает ряд вопросов. Во-первых, если постулируемая в работе [15] реакция фундаментальна, то она должна быть присуща всем без исключения клеткам, а не только лимфоцитам человека, эксперименты на которых легли в основу ее обоснования. Это особенно важно еще и потому, что уникальность функций лимфоцитов, осуществляющих в организме иммунологический контроль, обуславливает специфику их ответной реакции на внешнее воздействие, сущность которой можно выразить словами: «лучше мертвый, чем неисправный» [22]. Кроме того, остаются неясными механизмы, обуславливающие дифференциацию клеток на две различающиеся по чувствительности к внешним воздействиям субпопуляции и поддерживающие их в таком неравновесном состоянии.

Следует также отметить, что наблюдаемые в области малых доз феномены могут быть интерпретированы в рамках существующей системы представлений без привлечения гипотезы об аутоиндуции в специализированной субпопуляции клеток генетических нарушений. Достаточно предположить, что в результате внешнего воздействия у всех подвергшихся ему клеток изменяется (вследствие активации индуцибельных систем репарации) вероятность фиксации в истинные мутации потенциальных повреждений. Такой подход не требует для своего обоснования постулирования новых клеточных реакций и способен непротиворечиво объяснить весь спектр наблюдаемых в области малых доз феноменов — от снижения выхода генетических повреждений в области сопредельных с малыми дозами увеличения их выхода по сравнению с ожидаемым исходя из линейной

беспороговой концепции в области несколько больших уровней воздействия, а значит, в соответствии с «принципом Оккама» [23] является предпочтительным. Заслуживает внимания и тот факт, что в одной из своих последних публикаций [24] Д. М. Спитковский уже не настаивает на концепции двух субпопуляций как единственно возможном объяснении феноменов, наблюдавшихся в области малых доз, и рассматривает эти явления также с позиций репарационной гипотезы.

Таким образом, проведенный анализ современных концепций и подходов к оценке биологического действия малых доз ионизирующего излучения позволяет сделать следующие выводы:

основываясь только на эмпирических данных, невозможно получить корректную и научно обоснованную оценку опасности малых доз ионизирующего излучения, т. е. проблема оценки генетического риска малых доз носит внеэмпирический характер и может быть основана только на научно обоснованной и внутренне непротиворечивой концепции биологического действия малых доз ионизирующего излучения;

в настоящее время не существует единой общепризнанной концепции биологического действия малых доз ионизирующих излучений. Используемые для оценки биологических эффектов малых доз модели, основанные на линейной бесспороговой концепции, носят экстраполяционный характер, не имеют прочного биологического обоснования и входят в противоречие с имеющимися экспериментальными данными о выходе генетических эффектов в области малых доз;

закономерности выхода генетических нарушений в области малых доз характеризуются ярко выраженной нелинейностью и имеют универсальный характер, различаясь для разных объектов значениями доз, при которых происходит изменение характера зависимости и которые определяются их чувствительностью к внешним воздействиям.

Автор благодарен проф. Д. М. Спитковскому и проф. А. В. Севанькаеву, доброжелательная критика и замечания которых оказали значительное влияние на взгляды автора по затронутым в статье вопросам.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Филошкин И. В., Брагин Ю. Н.//Радиобиология. 1985. Т. 25. Вып. 2. С. 273—277.
2. Филошкин И. В., Петоян И. М. Теория канцерогенного риска воздействия ионизирующего излучения. М.: Энергоатомиздат, 1988. 160 с.
3. Айазян С. А., Еноков И. С., Мешалкин Л. Д. Прикладная статистика. Исследование зависимостей. М.: Финансы и статистика, 1985. 488 с.
4. Вапник Н. Н., Глазкова Т. Г., Кощеев В. А. и др. Алгоритмы и программы восстановления зависимостей. М.: Наука, 1984. 816 с.
5. Радиационная защита: Публикация МКРЗ № 26. М.: Атомиздат, 1978. 88 с.
6. Вильеник М. М. Нестабильность ДНК и отдаленные последствия воздействия излучений. М.: Энергоатомиздат, 1987. 192 с.
7. Кузин А. М. Природный радиоактивный фон и его значение для биосферы Земли. М.: Наука, 1991. 117 с.
8. Booz J., Feinendegen L. E.//Int. J. Radiat. Biol. 1988. V. 53. № 1. P. 13—21.
9. Герасыкин С. А., Козынин Г. В.//Экология. 1995. № 5.
10. Севанькаев А. В.//Радиобиология. 1991. Т. 31. Вып. 4. С. 600—605.
11. Pohl-Ruling J., Fischer P., Haas O. et al.//Mutat. Res. 1983. V. 110. № 1. P. 71—82.
12. Lloyd D. C., Edwards A. A., Leonard A. et al.//Int. J. Radiat. Biol. 1988. V. 53. № 1. P. 49—55.
13. Lloyd D. C., Edwards A. A., Leonard A. et al.//Int. J. Radiat. Biol. 1992. V. 61. P. 335—343.
14. Pohl-Ruling J., Fischer P.//Radiat. Res. 1979. V. 80. P. 61—81.
15. Спитковский Д. М.//Радиобиология. 1992. Т. 32. Вып. 3. С. 382—400.
16. Заичкина С. И., Антишева Г. Ф., Ахмадиева А. Х. и др.//Радиобиология. 1992. Т. 32. Вып. 1. С. 38—41.
17. Герасыкин С. А., Дикарев В. Г., Дикарева Н. С., Удалова А. А.//Генетика. 1996. Т. 32. № 2.
18. Lefrankois D., Al Achkar W., Aurias A. et al.//Mutat. Res. 1989. V. 212. P. 167—172.
19. Филиппович И. В.//Радиобиология. 1991. Т. 31. Вып. 6. С. 803—813.
20. Sevankaev A. V., Tsyb A. F., Lloyd D. C. et al.//Int. J. Radiat. Biol. 1993. V. 63. № 3. P. 361—367.
21. Bender M. A., Preston R. J., Leonard R. C. et al.//Mutat. Res. 1990. V. 224. P. 215—220.
22. Sellins K. S., Cohen J. J.//J. Immunol. 1987. V. 139. № 10. P. 3199—3206.

23. Горский Д. П., Ивин А. А., Никифоров А. Л. Краткий словарь по логике. М.: Просвещение, 1991. 208 с.  
24. Спинковский Д. М., Ермаков А. В., Горин А. И. и др./Радиац. биология. Радиоэкология. 1994. Т. 34. Вып. 1. С. 23—31.

Всероссийский НИИ сельскохозяйственной  
радиологии и агроэкологии,  
Обнинск

Поступила в редакцию  
21.04.95

S. A. Geraskin

CRITICAL ANALYSIS OF UP-TO-DATE CONCEPTIONS  
AND APPROACHES TO ESTIMATION OF BIOLOGICAL EFFECT  
OF LOW-LEVEL RADIATION

Russian Institute of Agricultural Radiology and Agroecology,  
Russian Academy of Agricultural Science, Obninsk

Analysis of up-to-date conceptions and approaches to assessment of biological effect of small doses of radiation showed that presently there is no unified concept of biological effect of ionizing radiation in the range of low doses. The models using for genetic risk assessment are usually based on the linear non-threshold concept and have unsufficient biological justification. They are of extrapolation nature and come into conflict with available experimental data. The analysis of experimentally observed cell reactions to irradiation allows the author to conclude that the behavior of genetical disorders in the range of low doses is universal and could be approximated by linear-threshold curve. The doses at which the change of dependence takes place are different for various objects and determined by their sensitivity to external influence.

УДК 577.391; 577.346; 577.218

© 1995 г. С. А. Гераськин

КОНЦЕПЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ  
ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КЛЕТКИ

На основе анализа закономерностей взаимодействия ионизирующего излучения с веществом и экспериментально наблюдаемых реакций клеток на облучение в малых и сопредельных с ними дозах предложена концепция биологического действия ионизирующего излучения. Рассмотрены возможные молекулярно-клеточные механизмы формирования ответной реакции клетки на низкодозовое облучение.

Малые дозы, генетические повреждения, репарация ДНК, регуляция экспрессии генов, хроматин, мобильные генетические элементы.

После аварии на Чернобыльской АЭС стало особенно очевидно, что существующие научные представления о механизмах биологического действия малых доз ионизирующего излучения весьма ограничены, неполны и по многим ключевым аспектам противоречивы. Между тем актуальность этой проблемы весьма велика. В настоящее время радиоактивное загрязнение окружающей среды стало одним из важных экологически значимых факторов. Почти 20% средней годовой эффективной эквивалентной дозы человек получает от техногенных источников [1], причем их вклад продолжает увеличиваться. В этой связи особую значимость приобретает вопрос о возможных последствиях для всего живого такого глобального и быстрого (с точки зрения биологической эволюции) изменения уровня радиационной нагрузки на биосферу. Еще большую остроту эта проблема приобретает

для обширных территорий России, пострадавших в результате крупных аварий и выбросов радиоактивных веществ на объектах ядерного топливного цикла.

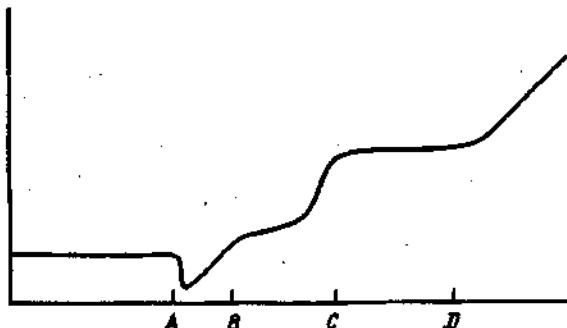
Проведенный в [2] анализ современного состояния вопроса показал, что, основываясь только на эмпирической информации, невозможно получить корректную оценку опасности малых доз, т. е. оценка генетического риска облучения в этом диапазоне должна базироваться на научно обоснованной и внутренне непротиворечивой концепции.

Как совершенно правильно отмечено в [3], существует по крайней мере две причины, определяющие различия в биологическом действии больших и малых доз. Первая связана с возможностью качественных различий в распределении по клеткам событий поглощения энергии, вторая — с принципиальными различиями в ответных реакциях клеток. С учетом того, что генетическая эффективность ЕРФ на 6 (!) порядков ниже скорости образования спонтанных повреждений ДНК [4], регистрируемый экспериментально уровень биологических эффектов в области низких доз, а также принципиально нелинейный характер дозовой зависимости в этом диапазоне могут найти объяснение только в случае предположения о том, что в формировании ответной реакции клетки на слабое внешнее воздействие определяющий вклад вносят триггерные молекулярные механизмы, обуславливающие ее переключение в новый режим функционирования. Поэтому в настоящей работе основное внимание будет уделено анализу причин, обуславливающих различие ответных реакций клетки на облучение в больших и малых дозах, а также возможных молекулярно-клеточных механизмов формирования этих реакций.

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ «МАЛЫЕ ДОЗЫ» И АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО НАБЛЮДАЕМЫХ РЕАКЦИЙ КЛЕТОК НА НИЗКОДОЗОВОЕ ОБЛУЧЕНИЕ**

Прежде всего определим, какие же дозы следует считать малыми? Интуитивно ясно, что малая доза — это такая доза, эффект которой еще может быть достоверно зафиксирован с помощью используемых в эксперименте биологических тест-систем. Поскольку определенные таким образом дозы для разных биологических эффектов и тест-систем будут сильно различаться, а само определение не затрагивает природу и механизмы действия низких уровней радиации, необходим физический критерий, который, задавая минимально возможное количество действующего начала, позволил бы определить малые дозы объективным образом. Такой критерий существует с 1976 г., когда А. М. Келлерер [5] определил малую дозу как дозу, соответствующую одному событию пролета частицы сквозь заданный чувствительный объем.

Из определения следует, что понятия больших и малых доз имеют смысл, только когда они выражены в терминах числа событий поглощения энергии в эталонном ядре клетки. Рассмотрим в этой связи поведение таких функций поглощенной дозы, как  $F$  (доля мишней, испытавших по крайней мере одно событие поглощения энергии) и  $N$  (среднее число событий поглощения энергии в мишенях, подвергшихся воздействию). В соответствии с определением, в диапазоне малых доз  $N = 1$ , а  $F$  растет с увеличением поглощенной дозы, т. е. число событий передачи энергии на ядро постоянно, а изменяется лишь фракция пораженных мишеней. При этом величину поглощенной дозы приближенно можно оценить из соотношения  $D = F\delta$ , где  $\delta$  — средняя удельная энергия на событие поглощения в элементарном объеме. В диапазоне больших доз, где в соответствии с определением  $F = 1$ , а  $N > 1$  и растет с увеличением поглощенной дозы,  $D = N\delta$ , т. е. в этом диапазоне практически все клетки испытывают событие попадания, а с дозой растет число событий поглощения энергии на ядро. Таким образом, только в диапазоне больших доз значение поглощенной дозы характеризует удельную энергию в объеме мишени. Для малых доз это



Предполагаемая форма дозовой зависимости в области малых и сопредельных с ними доз. ЕРФ-А — зона малых доз; А — С — зона адаптивного ответа; С — Д — зона SOS-ответа; Д —  $\infty$  — зона аварийного ответа; А = 0,02—0,89 сГр; В = 2 сГр; С ~ 10 сГр; Д = 30—50 сГр (границы зон оценены по данным, полученным на лимфоцитах человека); В — доза, при которой достигается равновесие между мощностью репарационных систем адаптивного ответа и интенсивностью внешнего воздействия

не выполняется, однако понятие поглощенной дозы и здесь полезно, так как ее величина в этом случае пропорциональна фракции пораженных мишней.

Из проведенного анализа следует, что во всем диапазоне малых доз от фоновых значений до его верхней границы число актов передачи энергии чувствительному объему клетки остается постоянным. Поэтому механизмы формирования ответных реакций клеток едины для всего этого диапазона. Согласно грубым оценкам [6], ядро каждой второй клетки в теле человека испытывает обусловленный ЕРФ акт передачи энергии хотя бы 1 раз в год. Поэтому, если бы каждое попадание частицы ионизирующего излучения в объем ядра приводило к значимым биологическим повреждениям, существование человека и других многоклеточных животных вряд ли было бы возможно. К сожалению, в доступной нам литературе нет сведений о биологических эффектах, про которые можно с уверенностью заключить, что они индуцируются в клетке одиночным событием поглощения энергии  $\gamma$ -кванта. Учитывая также, что генетическая эффективность облучения в этом диапазоне гораздо ниже скорости образования спонтанных повреждений [4], можно полагать, что даже увеличение доли клеток, подвергшихся воздействию, никак не скажется на форме дозовой зависимости, а выход генетических повреждений в этом диапазоне (см. рисунок) не будет достоверно отличаться от спонтанного уровня.

Для редкоионизирующего излучения и клеток млекопитающих граница диапазона малых доз, по данным [3, 6—8], в зависимости от ЛПЭ лежит в пределах от десятых долей до нескольких десятков мГр. Превышение этой границы выводит клетки за пределы фонового диапазона. С физической точки зрения это означает, что на клетку приходится более одного (а значит, двух, трех и более) события поглощения энергии излучения. Такое увеличение интенсивности внешнего воздействия уже, по-видимому, не может оставаться незамеченным и должно вызывать ответную реакцию. Действительно, в экспериментах разных авторов [6, 9—11] на разных объектах показано, что сопредельные с малыми дозами индуцируют в клетке процессы, приводящие к активации генома и сопровождающиеся появлением новых генных продуктов, в том числе белков, которые в интактных клетках обнаружены не были, а также происходит увеличение количества ферментов, репарирующих повреждения ДНК.

В основе ответной реакции клетки на облучение в этом диапазоне, который, по данным [3, 9], для клеток млекопитающих простирается от нескольких мГр до 10 сГр и выше, лежит инициация синтеза ферментов репарации, не обус-

ловленная функционированием SOS-системы. Более того, в отличие от SOS-репарации адаптивный ответ приводит, как правило, к снижению выхода мутаций [9, 12]. Твердо установленная [9, 13] зависимость индукции и степени выраженности адаптивного ответа от мощности дозы является серьезным аргументом в пользу того, что эта реакция индуцируется за пределом диапазона малых доз. Существование нижнего порога доз, индуцирующих реакцию адаптивного ответа, было показано недавно [14] в прямом эксперименте при изучении закономерностей выхода микроядер и СХО в клетках китайского хомячка. Именно функционированием репарационных систем адаптивного ответа может быть объяснено на молекулярном уровне экспериментально наблюдаемое [9, 15–18] в этом дозовом диапазоне снижение (иногда статистически достоверное [16]) выхода генетических повреждений.

Необходимо отметить, что такая ответная реакция не является специфичной для облучения и может быть индуцирована самыми разными внешними воздействиями, в том числе и неспособными по своей природе вызывать нарушения первичной структуры ДНК (дефицит по витамину Е, статическое и переменное электромагнитное поле, нейтральные соли, тепловой шок и т. д.) [3, 6]. Таким образом, малые дозы и концентрации некоторых агентов физической, химической и биологической природы могут вызывать адаптивную реакцию по отношению к высоким дозам агентов совершенно другой природы.

Дальнейшее увеличение интенсивности внешнего воздействия приводит к триггерному переключению клетки в иной режим функционирования, для которого характерен повышенный выход генетических повреждений. При интерпретации этого участка дозовой зависимости следует иметь в виду, что ионизирующее излучение способно индуцировать в клетке несколько независимых репарационных систем. При этом, в отличие от систем адаптивного ответа и конститутивной репликативной репарации, имеющих антимутагенный характер, репрессированная в нормальных условиях система SOS-ответа обеспечивает восстановление жизнеспособности клеток ценой повышенного выхода генетических повреждений [12, 19]. О различии пусковых механизмов систем адаптивного и SOS-ответа свидетельствуют результаты работы [20], в которой показано, что облучение лимфоцитов дозой 2–3 сГр инициирует перестройку структуры хроматина, необходимую для изменения активности генов, специфичных для адаптивного ответа, а дозой 10 сГр — конденсацию хроматина и активацию репарационных систем, отличных от адаптивного ответа. В области относительно малых доз, когда вклад излучения в индукцию первичных повреждений молекул ДНК невелик (см. приведенные в [20] оценки числа индуцируемых ионизирующим излучением в этом дозовом диапазоне разрывов молекул ДНК), инициация мутагенной ветви репарации должна приводить к увеличению выхода генетических повреждений. Регистрируемое в этом диапазоне плато на дозовой зависимости служит своеобразным маркером перехода облученных клеток в качественно иной режим функционирования. Для лимфоцитов человека его границы лежат в пределах 10–50 сГр [3, 21], фибробластов китайского хомячка — 50–100 сГр [22], проростков *Vicia faba* — 30–100 сГр [22], вегетирующих растений ячменя — 20–50 сГр [2]. Причем выход генетических повреждений в этих условиях определяется не внешним воздействием (индукция первичных повреждений квантами излучения), а режимом функционирования клетки. Поэтому мы, собственно, и наблюдаем в эксперименте независимый от дозы участок, в пределах которого имеют место 2–10-кратные изменения дозы, не сопровождающиеся достоверным увеличением выхода генетических повреждений. В пользу того, что наблюдаемые в области малых доз генетические эффекты обусловлены не столько повреждающим действием ионизирующего излучения либо иных агентов физической или химической природы, сколько особенностями реализации ответной реакции клетки на слабые внешние воздействия, свидетельствует установленное в [20] снижение активности систем репарации с увеличением дозы облучения, а значит, и числа индуцируемых излучением первичных повреждений на участке между дозами,

---

инициирующими активность адаптивного и SOS-ответа. И, наконец, последний участок дозовой зависимости обусловлен переходом клетки в аварийный режим работы, когда мощности систем reparации оказывается недостаточно для эффективного устранения индуцируемых внешним фактором повреждений молекул ДНК. При этом приращение отклика следует за увеличением интенсивности воздействия индуцирующих повреждения факторов, т. е. кривая доза — эффект в этом диапазоне является монотонно возрастающей.

Таким образом, наблюдаемые в области малых и сопредельных с ними доз биологические эффекты являются результатом сложной цепочки событий, пусковым механизмом которых является взаимодействие квантов ионизирующего излучения либо иных факторов физической или химической природы с компонентами клетки, а результатом — перестройка режима ее функционирования. Поэтому для корректной интерпретации этих явлений необходимо ясное понимание молекулярно-клеточных механизмов формирования ответной реакции клетки на облучение в малых дозах, анализу которых посвящен следующий раздел работы.

#### МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ КЛЕТКИ НА ОБЛУЧЕНИЕ В МАЛЫХ ДОЗАХ

Каковы же молекулярные механизмы переключения клетки в новый режим функционирования? Причиной такого события не может быть случайная мутация одного из регуляторных генов или повреждение молекулы ДНК вследствие нестochasticеской природы наблюдаемых изменений и возможности их индукции недНК-тропными факторами [3, 6]. Можно полагать, что столь существенные преобразования должны находиться под генетическим контролем и реализовываться путем изменения модели генной экспрессии. Включение молчащей генетической информации либо усиление уровня генной экспрессии может осуществляться разными путями [19]: появлением в новом районе или активацией промоторных последовательностей, изменением конформации ДНК-белкового комплекса, амплификацией соответствующих нуклеотидных последовательностей, делецией части ДНК, в результате которой экспрессируемая информация сближается с активным промотором, и т. д.

В литературе обсуждается несколько возможных механизмов формирования ответной реакции клетки на облучение в малых дозах [3, 10, 15, 23]. Несмотря на принципиальные различия, свойственные этим подходам, их объединяет главное — стремление объяснить триггерный (скачкообразный) характер наблюдаемых изменений и неспецифичность в отношении действующего фактора. Важнейшей их особенностью является взгляд на клетку как сложную, иерархически устроенную систему, ибо только с этих позиций можно объяснить качественное различие ее ответных реакций на облучение в больших и малых дозах. При таком подходе оказывается уместной аналогия выявленных количественных закономерностей реакции клетки на облучение в малых дозах с известным в радиобиологии [24] феноменом линейно-порогового характера дозовой зависимости времени гибели самых разных объектов. Ступенчатый характер кривой средней продолжительности жизни обусловлен различной чувствительностью критических систем организма (кроветворной, пищеварительной, нервной) и свидетельствует о многосистемности его реакции на облучение. Именно потому, что клетка, как и многоклеточный организм, представляет собой сложную, иерархически организованную систему, ее ответные реакции на слабые внешние воздействия носят сложный, нелинейный характер.

Один из возможных механизмов переключения клеток в новый режим функционирования связан с индуцированными малыми дозами изменениями в конформационной структуре хроматина [3]. Хроматин является надмолекулярной структурой, имеющей значительно больше степеней свободы, чем это реализуется в данной клетке [3, 19], и способной к фазовым кооперативным перестройкам,

---

индуктором которых могут служить слабые внешние воздействия. Причем в отличие от других систем клетки структура хроматина формируется и изменяется в результате считывания и переработки информации, заложенной в одном из его составных элементов — ДНК. Важную роль при этом играет не только транскрибуемая часть ДНК, поскольку в пространственной организации хроматина принимает участие вся молекула.

Важно, что хроматин является ярким примером саморегулирующейся системы с обратными связями, находящейся в состоянии динамического равновесия с окружающей средой. Одним из фундаментальных свойств таких систем [25] является наличие на их фазовом портрете нескольких состояний устойчивого равновесия, переходы между которыми регулируются внешними воздействиями. Кооперативные переходы между стационарными состояниями сопровождаются структурными перестройками в хроматине с образованием конденсированных (гетерохроматин) и деконденсированных клубкообразных зон (петель). Поскольку хроматин может принимать фиксированное число конформационных состояний, такие скоординированные преобразования пространственной структуры информационных макромолекул не могут не приводить к изменению модели генной экспрессии. При этом каждому стационарному состоянию хроматина соответствует свой спектр активных генов.

Каков же пусковой механизм такого переключения? Основой процесса самоорганизации хроматина являются слабые взаимодействия его базовых структурных компонентов — элементов фибриллы ДНП. Такие взаимодействия эффективны, если заряды на макроионах в основном подавлены, что и имеет место в нормально функционирующей клетке. Вместе с тем даже небольшое изменение числа низкомолекулярных противоионов критично [3] для процессовнейтрализации и тем самым для конформации определенных участков хроматина. Изменение количества и качества низкомолекулярных противоионов в клетке определяется процессами активного и пассивного их транспорта через мембранны. Поэтому изменение проницаемости мембран может явиться инициирующим событием, обуславливающим переход хроматина в новое стационарное состояние с включением соответствующей генетической программы. То, что облучение в относительно малых дозах (5—10 сГр) приводит к качественной реорганизации процессов пассивного и активного транспорта ионов через мембранны, показано недавно нами в прямом эксперименте [26]. В другой серии экспериментальных работ [27, 28] показано, что на облучение в малых дозах лимфоциты отвечают изменением внутриядерной организации, выражаящимся в кооперативных перестройках структуры хроматина. Причем в диапазоне 0—50 сГр выявлены два интервала: 1—3 и 17—25 сГр, в которых структурные преобразования хроматина качественно различны [28].

Триггерный, пороговый характер реакции клетки на облучение может быть также связан с индуцированной внешним воздействием дупликативной транспозицией мобильных генетических элементов (МГЭ). В нормальных условиях МГЭ ведут себя как обычные гены, наследуемые по законам Менделя (спонтанные транспозиции МГЭ представляют собой достаточно редкие события —  $10^{-1}$ — $10^{-3}$  на геном на поколение [29]), а определенный, свойственный данной линии характер распределения МГЭ в хромосоме наследуется из поколения в поколение и связан с уровнем ее приспособленности [30]. В то же время наличие МГЭ в геномах является следствием фундаментальных принципов их структурно-функциональной организации и эволюции.

МГЭ выполняют в геноме роль оперативных систем управления. Их внедрение в новый участок часто сопровождается выраженным нарушениями или существенными изменениями функционирования близлежащих генов вплоть до системных мутаций, затрагивающих целые комплексы морфологических признаков. Это происходит в связи с изменением первичной структуры ДНК в месте встраивания, либо с наличием в МГЭ регуляторных сайтов (энхансеров, сайленсеров и т. д.), которые контролируют интенсивность экспрессии близлежащих

---

генов. Генетический анализ показал [31], что МГЭ содержат мотивы различных знаков пунктуации и управления основных генетических процессов — транскрипции, репликации, рекомбинации, процессинга и т. д., поэтому массовое и скординированное внедрение МГЭ в регуляторные зоны генов способно кардинально и быстро изменить модель генной экспрессии.

Важным свойством многих классов МГЭ является наличие в них регуляторных сайтов, реагирующих на неблагоприятные изменения окружающей (внутриклеточной) среды. Наличие таких сайтов позволяет существенно изменять интенсивность молекулярно-генетических процессов в соседних локусах и самом МГЭ в условиях экстремального воздействия. Причем спектр таких воздействий достаточно широк — у МГЭ найдены мотивы разных индуцибелльных сайтов: ответ на тепловой шок, присутствие тяжелых металлов, других химических мутагенов, гормонов, УФ- и  $\gamma$ -облучение. Показано [32], что воздействие этих факторов способно вызвать массовые транспозиции и эксцизии МГЭ. При этом совокупность паттернов локализации МГЭ образует геномную систему, способную быстро перестраиваться под влиянием внешних стрессовых воздействий. Таким образом, МГЭ являются своеобразными внутриклеточными рецепторами, обеспечивающими формирование адекватной ответной реакции клетки на внешнее стрессовое воздействие.

К сожалению, сведения о закономерностях индукции транспозиций МГЭ ионизирующим излучением весьма ограничены — обычно в исследованиях такого рода использовались другие стрессовые воздействия (тепловой шок, дисгенное скрещивание и др.), что не позволяет нам уверенно оценить диапазон доз, инициирующих массовую транспозицию МГЭ. В то же время косвенные данные позволяют предположить, что массовая транспозиция МГЭ происходит при облучении в дозах, инициирующих перестройку клетки для SOS-ответа, поскольку основной механизм исключения и встраивания транспозонов предусматривает [19] участие гес-А-зависимой системы рекомбинации. В [28] было показано, что облучение лимфоцитов дозой, активирующей системы reparации, отличные от адаптивного ответа, сопровождается качественной реорганизацией конформационной структуры хроматина, одним из следствий которой является исчезновение многих корреляций между структурными элементами хроматина, характерных для нативного клеточного ядра. Одной из возможных причин столь существенных изменений в ядре клетки может служить индуцированная облучением дупликативная транспозиция МГЭ. С учетом мощного регуляторного потенциала МГЭ и наличия у них сайтов, реагирующих на изменения внутриклеточной среды, становится гораздо более понятными механизмы той весьма существенной перестройки работы клетки, которой сопровождается переход ее в режим SOS-ответа.

Чтобы представить всю грандиозность происходящих при этом изменений, необходимо подчеркнуть, что переход клетки в режим SOS-ответа отнюдь не сводится лишь к индукции SOS-репарации, как бы ни был важен вклад этих систем в обеспечение жизнеспособности и нормального режима функционирования клетки. Клетка реагирует на слабые воздействия внешних факторов как единая сложная, иерархически организованная система. Прекрасной иллюстрацией этого положения служит работа [33], в которой показано существование у эукариот специальной системы SOS-трансляции, включение которой в неблагоприятных условиях существования позволяет проводить синтез белка хотя и менее точно, зато более экономно (без затраты дополнительных молекул ГТФ на рибосомальную коррекцию). С учетом предложенного С. Г. Инге-Вечтомовым [34] принципа поливариантности матричных процессов следует ожидать в ближайшем будущем обнаружения SOS-вариантов и других основных матричных генетических процессов, которые в совокупности являются компонентами единого «стрессового» ответа клетки на неблагоприятные внешние воздействия.

Таким образом, регистрируемая в эксперименте ответная реакция клетки на слабое внешнее воздействие является результатом (фенотипическим проявлением) каскада молекулярных событий, представляющих собой развертывание во времени

---

жестко заданной генетической программы, выбор конкретного варианта которой определяется интенсивностью и характером внешнего воздействия.

#### ФОРМУЛИРОВКА КОНЦЕПЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КЛЕТКИ

Проведенный анализ закономерностей биологического действия малых и сопредельных с ними доз ионизирующего излучения позволяет нам акцентировать внимание на ряде принципиальных особенностей, определяющих основные черты ответной реакции клетки на воздействие малых доз ионизирующего излучения и некоторых других факторов физической, химической и биологической природы.

1. В основе ответной реакции клетки на облучение в низких дозах и слабые внешние воздействия некоторых других факторов лежат фундаментальные эволюционно консервативные механизмы обеспечения устойчивости живых систем и возможности их адаптации к изменяющимся условиям внешней среды.

2. Клетка реагирует на слабые воздействия внешних факторов как единая сложная, иерархически организованная система.

3. Наблюдаемые в области малых и сопредельных с ними доз генетические эффекты обусловлены не столько повреждающим действием ионизирующего излучения либо иных факторов физической или химической природы, сколько особенностями реализации ответной реакции клетки на слабое внешнее воздействие и являются результатом сложной цепочки событий, важнейший компонент которой — структурная реорганизация генома и связанная с нею смена модели генной экспрессии.

4. Существуют две принципиально различные стратегии, полностью определяющие вид ответной реакции клетки на внешнее воздействие, — «пассивная» и «активная». «Пассивная» стратегия направлена на поддержание динамического равновесия (гомеостаза) конкретной испытуемой клетки и заключается в активации систем адаптивного ответа. «Активная» стратегия наряду с выполнением функций по поддержанию динамического равновесия генетических структур создает предпосылки к увеличению пула изменчивости в подвергшейся воздействию популяции клеток и заключается в активации мутагенных систем SOS-ответа (SOS-репарация, SOS-трансляция), а также дупликативной транспозиции МГЭ. Выбор между этими стратегиями определяется интенсивностью внешнего воздействия.

5. В диапазоне малых и сопредельных с ними доз закономерности выхода генетических нарушений характеризуются ярко выраженной нелинейностью и имеют универсальный характер, различаясь для разных объектов значениями доз, при которых происходит изменение характера зависимости и которые определяются их чувствительностью к внешним воздействиям.

6. В зависимости от интенсивности внешнего воздействия существуют четыре качественно различных типа ответной реакции клетки и соответствующие им участки дозовой зависимости.

7. При увеличении дозы от фоновых значений до предела, ограничивающего диапазон малых доз, дозозависимой величиной является число подвергшихся воздействию клеток, а не среднее число повреждений в каждой клетке, которое в этом диапазоне не зависит от дозы. Поэтому механизмы формирования ответных реакций клеток едины для всего диапазона малых доз, а выход генетических повреждений не будет отличаться от спонтанного уровня.

8. Превышение предела, ограничивающего диапазон малых доз, активирует в клетке зависящую от мощности дозы реакцию адаптивного ответа. Именно функционированием репарационных систем адаптивного ответа может быть объяснено на молекулярном уровне наблюдаемое в этом дозовом диапазоне уменьшение выхода генетических повреждений.

9. Дальнейшее увеличение интенсивности внешнего воздействия приводит к триггерному переключению клетки в иной режим функционирования, для которого

характерен повышенный выход генетических повреждений, обусловленный работой систем SOS-ответа. Регистрируемое в этом диапазоне плато на дозовой зависимости служит своеобразным маркером перехода облученных клеток в качественно иной режим функционирования.

10. Последний участок дозовой зависимости обусловлен переходом клетки в аварийный режим работы, когда мощности систем репарации оказывается недостаточно для эффективного устранения индуцируемых внешним фактором повреждений молекул ДНК. При этом приращение отклика следует за увеличением интенсивности воздействия индуцирующих повреждения факторов, т. е. кривая доза — эффект в этом диапазоне является монотонно возрастающей.

Таким образом, в рамках развивающейся концепции находят свое объяснение имеющиеся в нашем распоряжении факты об индукции генетических эффектов малыми дозами ионизирующих излучений. Неспецифический характер закономерностей и широкий спектр объектов, на которых они наблюдаются, свидетельствуют о том, что мы имеем дело с общебиологическим феноменом. В основе этого типа реакций клеток лежат фундаментальные механизмы, появившиеся задолго до дифференциации высших многоклеточных организмов и отражающие эволюционно закрепленный комплекс адаптивных реакций клетки на внешнее воздействие. Так же, как открытое радиобиологами явление репарации молекул ДНК переросло масштабы этой науки и имеет несомненное общебиологическое значение, так и установленные в радиобиологических исследованиях закономерности биологического действия малых доз ионизирующего излучения имеют общебиологический характер как отражение фундаментальных (лежащих в основе жизни) механизмов обеспечения устойчивости живых систем и возможности их адаптации к изменяющимся условиям внешней среды.

Автор благодарен проф. Д. М. Спитковскому и проф. А. В. Севанькаеву, доброжелательная критика и замечания которых оказали значительное влияние на взгляды автора по затронутым в статье вопросам.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиация. Дозы. Эффекты. Риск. М.: Мир, 1988. 79 с.
2. Гераськин С. А.//Радиц. биология. Радиоэкология. 1995. Т. 35. Вып. 5. С. 563—571.
3. Спитковский Д. М.//Радиобиология. 1992. Т. 32. Вып. 3. С. 382—400.
4. Виленик М. М. Нестабильность ДНК и отдаленные последствия воздействия излучений. М.: Энергоатомиздат, 1987. 192 с.
5. Kellerer A. M.//5th Symposium on Microdosimetry, EUR 5452/Eds J. Booz, H. G. Ebert, B. G. R. Smith. Luxembourg: Commission of the European Communities, 1976. Р. 409—442.
6. Feinendegen L. E., Bond V. P., Booz J., Muhlensteppen H.//Int. J. Radiat. Biol. 1988. V. 53. № 1. Р. 23—37.
7. Booz J., Feinendegen L. E.//Int. J. Radiat. Biol. 1988. V. 53. № 1. Р. 13—21.
8. Спитковский Д. М., Зайцев С. В., Талызина Т. А.//Радиц. биология. Радиоэкология. 1994. Т. 34. Вып. 6. С. 739—746.
9. Филиппович И. В.//Радиобиология. 1991. Т. 31. Вып. 6. С. 803—814.
10. Бурлакова Е. Б.//Вестн. РАН. 1994. Т. 64. № 5. С. 425—431.
11. Wolff S., Wiencke J. K., Afzal V. et al.//Low Dose Radiation Biology: Bases Data on Risk Assessment. London, 1989. Р. 446—454.
12. Жестянников В. Д.//Итоги науки и техники. Микробиология. Т. 15. М.: ВИНИТИ, 1985. С. 5—149.
13. Shadley J. S., Wiencke J. K.//Int. J. Radiat. Biol. 1989. V. 56. № 1. Р. 107—118.
14. Ikushita T.//IPPR Rev. 1989. Р. 189—199.
15. Кузин А. М. Природный радиоактивный фон и его значение для биосфера Земли. М.: Наука, 1991. 117 с.
16. Pohl-Rulling J., Fischer P., Haas O. et al.//Mutat. Res. 1983. V. 110. № 1. Р. 71—82.
17. Lloyd D. C., Edwards A. A., Leonard A. et al.//Int. J. Radiat. Biol. 1992. V. 61. № 3. Р. 335—343.
18. Pohl-Rulling J., Fischer P.//Radiat. Res. 1979. V. 80. Р. 61—81.
19. Льюин Б. Гены. М.: Мир, 1987. 544 с.
20. Спитковский Д. М., Ермаков А. В., Горин А. И. и др.//Радиц. биология, Радиоэкология. 1994. Т. 34. Вып. 1. С. 23—30.
21. Севанькаев А. В.//Радиобиология. 1991. Т. 31. Вып. 4. С. 600—605.
22. Зашкина С. И., Аппакаева Г. Ф., Ахмадиева А. Х. и др.//Радиобиология. 1992. Т. 32. Вып. 1. С. 38—41.
23. Эйдус Л. Х.//Радиц. биология. Радиоэкология. 1994. Т. 34. Вып. 6. С. 748—758.

24. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 1988. 424 с.
25. Баутин Н. И., Леонтьевич Е. А. Методы и приемы качественного исследования динамических систем на плоскости. М.: Наука, 1990. 488 с.
26. Гераськин С. А., Дикарев В. Г., Зяблицкая Е. Я., Шевченко А. С.//Радиобиол. съезд. Киев, 21—25 сент. 1993 г.; Тез. докл. Т. 1. Пущино, 1993. С. 226—227.
27. Талызина Т. А., Спирковский Д. М.//Радиобиология. 1991. Т. 31. Вып. 4. С. 606—611.
28. Талызина Т. А. Особенности изменений ядер лимфоцитов человека под действием ионизирующего излучения в малых дозах: Автoref. дис. ... канд. бiol. наук. Киев, 1991.
29. Ратнер В. А., Васильева Л. А.//Генетика. 1994. Т. 30. № 5. С. 593—599.
30. Гвоздев В. А., Кайданов Л. З.//Журн. общей биологии. 1986. Т. 47. № 1. С. 51—63.
31. Ратнер В. А., Васильева Л. А.//Генетика. 1992. Т. 28. № 12. С. 5—12.
32. Капитонов В. В., Колчаков Н. А.//Генетика. 1988. Т. 24. № 9. С. 1696—1703.
33. Инге-Вентомов С. Г., Миронова Л. Н., Тер-Аванесян М. Д.//Генетика. 1994. Т. 30. № 8. С. 1022—1035.
34. Инге-Вентомов С. Г.//Исследования по генетике. Л.: Изд-во ЛГУ, 1976. Вып. 7. С. 3—19.

Всероссийский НИИ сельскохозяйственной  
радиологии и агроэкологии,  
Обнинск

Поступила в редакцию  
21.04.95

### S. A. Geraskin

#### CONCEPT OF BIOLOGICAL EFFECT OF LOW DOSE RADIATION ON CELLS

Russian Institute of Agricultural Radiobiology and Agroecology,  
Russian Academy of Agricultural Science, Obninsk

A concept of biological cellular effect of ionizing radiation at small doses was suggested on the basis of analysis of physical interactions of ionizing radiation with substance as well as of experimentally observed cell reactions to low dose radiation. Probable molecular-cellular mechanisms of cell response at low level irradiation were considered.