



**ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

Дубна

P19-2000-237

М.М.Комочков

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
МАЛЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ**

Направлено в оргкомитет Сунгульской конференции,
Снежинск, 24–26 августа 2000 г.

2000

Под малыми дозами часто понимают дозы облучения, при которых отсутствуют детерминированные эффекты, такие, например, как подавление кроветворения, а имеют место лишь стохастические эффекты, основным из которых является рак. Поэтому в настоящей работе информация представлена только о стохастических эффектах. Для таких эффектов согласно официальной доктрине [1,2] любое сколь угодно малое облучение сопряжено с вероятностью вредных последствий. Вместе с тем накопилась информация о том, что облучение малыми дозами в некоторых случаях стимулирует защитную реакцию организма, снижая спонтанную или фоновую частоту эффекта, в частности рака, тем самым продлевая продолжительность жизни. Таким образом, представления о возможных последствиях облучения малыми дозами стали восприниматься противоречивыми. Наиболее ярким примером противоречия являются два взаимоисключающих друг друга прогноза последствий облучения людей в результате чернобыльской аварии. Гофман оповещает [3] о том, что "...авария на ЧАЭС приведет к 300 000 летальных исходов от злокачественных опухолей..."; Luskey же информирует [4] о том, что полученные населением дозы облучения предотвратят 20 000 летальных исходов от спонтанного рака в республиках, пострадавших от аварии на ЧАЭС. Указанное противоречие является следствием того, что авторы прогнозов опирались на различные взаимосвязи доза – эффект для одних и тех же радиационной обстановки и условий. Это иллюстрируется схематично на рис.1. Буквой G обозначена зависимость эффекта от дозы, подобно той, которую использовал Гофман в своих оценках последствий облучения. Буквой L обозначена зависимость, подобно той, которую использовал Luskey в своих оценках. Многочисленные сторонники имеются как у зависимости

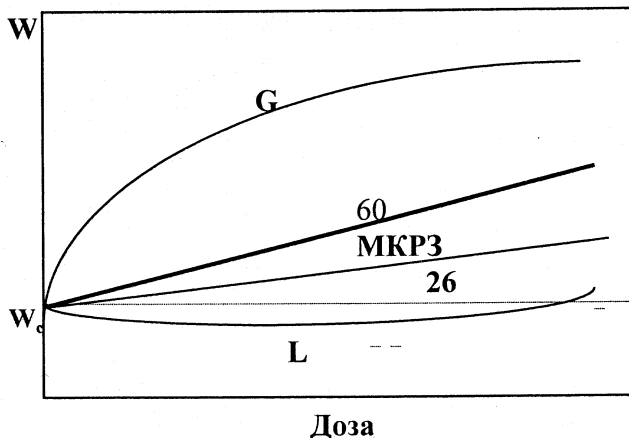


Рис. 1. Взаимосвязь доза – эффект (W) в различных представлениях, W_0 - спонтанный эффект (фон)

типа G, так и у зависимости типа L. Между этими зависимостями прямыми линиями изображены взаимосвязи доза -- эффект, положенные в основу рекомендаций МКРЗ в публикациях 26 (1977 г.) и 60 (1990 г.) [1]. Они представляют так называемую линейную безпороговую гипотезу, критикуемую как несостоятельную, особенно в последнее десятилетие (см., например, [5,6]). Однако именно на зависимость 60 рис.1 опираются ныне действующие стандарты и рекомендации по радиационной безопасности [1,2].

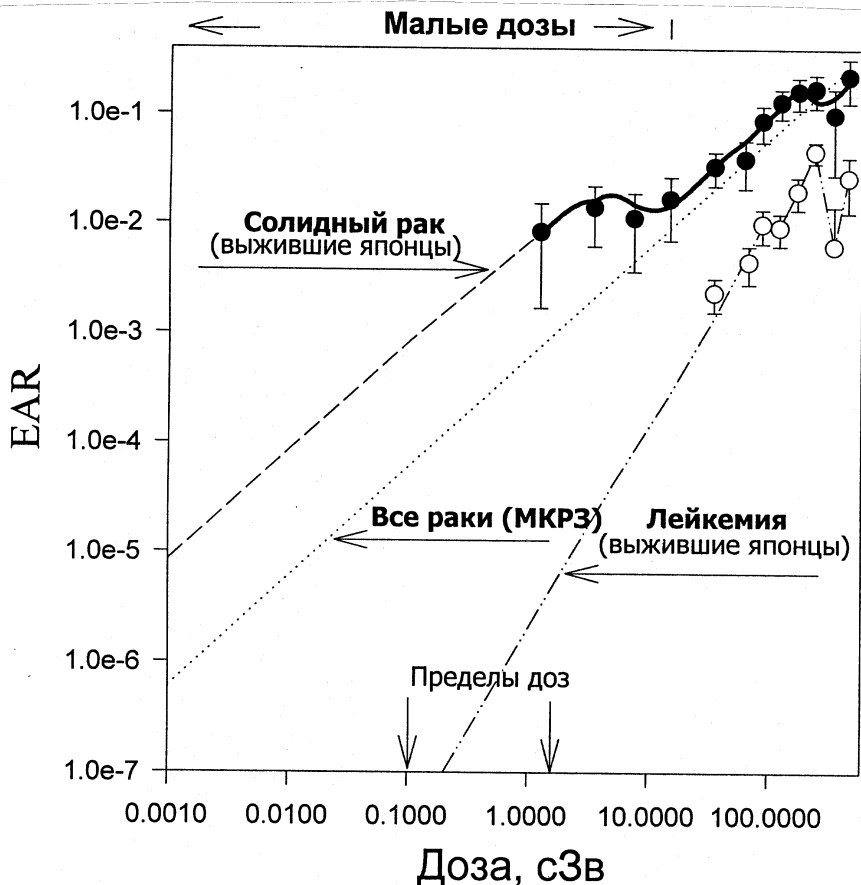


Рис. 2. Превышения абсолютного риска смерти от рака (EAR) выживших после атомной бомбардировки японцев:

- , o - по результатам наблюдения за 1950-1990 гг;
- , - - -, - · - · - результаты аппроксимации данных наблюдения на основе модели двух защитных реакций;
- · · · · - рекомендации МКРЗ 1990 г. (по результатам наблюдения за 1950-1985 гг.)

Количественная характеристика состояния проблемы представлена на рис.2, где дана зависимость превышения пожизненного риска смерти от рака от дозы облучения. Черные кружочки с ошибками это - результаты трансформации данных эпидемиологических наблюдений до 1990 г. за японцами, выжившими после атомной бомбардировки, представленные в величинах ERR (превышения относительного риска) [7]. Трансформация выполнена с помощью следующей формулы:

$$EAR = 0,28 ERR,$$

где 0,28 - спонтанный риск смерти от солидного рака (фон) в рассматриваемой группе японцев (мужчины в возрасте 30 лет) [7].

Как известно, результаты наблюдений за японцами являются основой определения последствий облучения людей ионизирующим излучением в общем случае. Это выражено в форме ныне действующей рекомендации МКРЗ [1], представленной на рис. 2 точечной линией, экстраполирующей результаты эпидемиологических наблюдений до 1985 г. с учетом поправки в область малых доз на основе линейной беспороговой гипотезы. Остальные линии описывают результаты наблюдений и экстраполируют их в область малых доз на основе модели двух защитных реакций (ДЗР) [8]. Как видно из рис.2, в зону экстраполяции практически попадает весь жизненно важный диапазон доз, которыми облучается население Земли. Эту зону справа отмечает, случайно, предел годовой дозы для профессионалов (2 сЗв), а слева - пренебрежимо малая годовая доза (0,001 сЗв), ниже которой нет необходимости учитывать облучение. В промежутке указан предел годовой дозы для населения. Из рис. 2 также следует важность модели экстраполяции, т.к. область экстраполяции простирается более чем на 3 порядка как по дозе, так и по эффекту. Наиболее надежные результаты аппроксимации и экстраполяции данных наблюдений, как это будет показано ниже, дает модель двух защитных реакций. Именно с помощью этой модели на рис. 2 и далее выполнены анализ или фитирование данных наблюдений. Эпидемиологические результаты наблюдений за японцами [7] свидетельствуют в области малых доз о повышенном риске по сравнению с рекомендациями МКРЗ и соответствуют зависимости типа G. Это же подтверждают и результаты, представленные в работе [9] и изображенные на рис. 3.

На клеточном уровне одним из представителей зависимости типа G является выход мутаций — предтечей раковой клетки. На рис. 4 представлен выход мутаций в зависимости от числа альфа-частиц, проходящих через ядро клетки [10]. Видно, что и в этом случае наклон зависимости эффекта от дозы снижается после прохождения 2-3 частиц через ядро клетки. В пользу зависимостей типа G свидетельствуют результаты, изображенные на рис. 5. Здесь эффекты представлены для трех различных

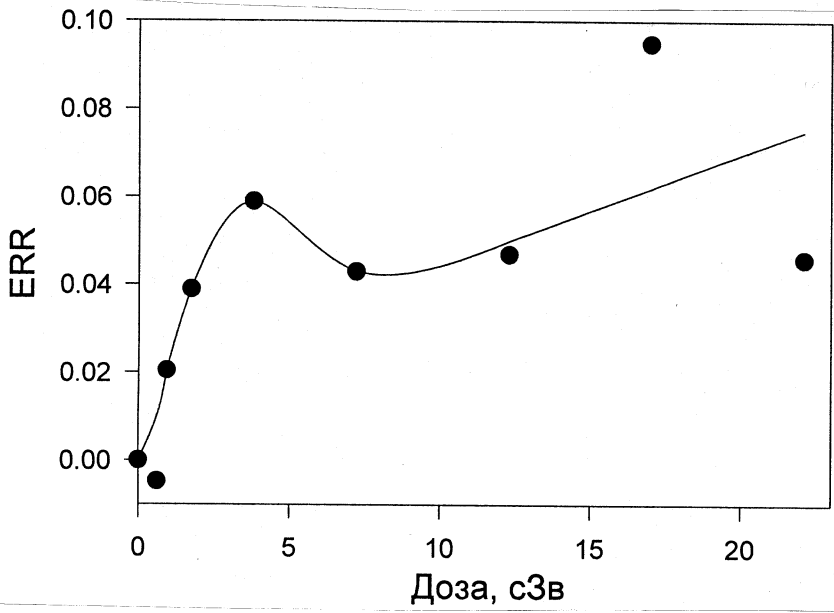


Рис. 3. Зависимость от дозы превышения относительного риска (ERR) смерти от всех видов рака, кроме лейкемии, выживших японцев (мужчин), которым в момент бомбардировки было 20-40 лет

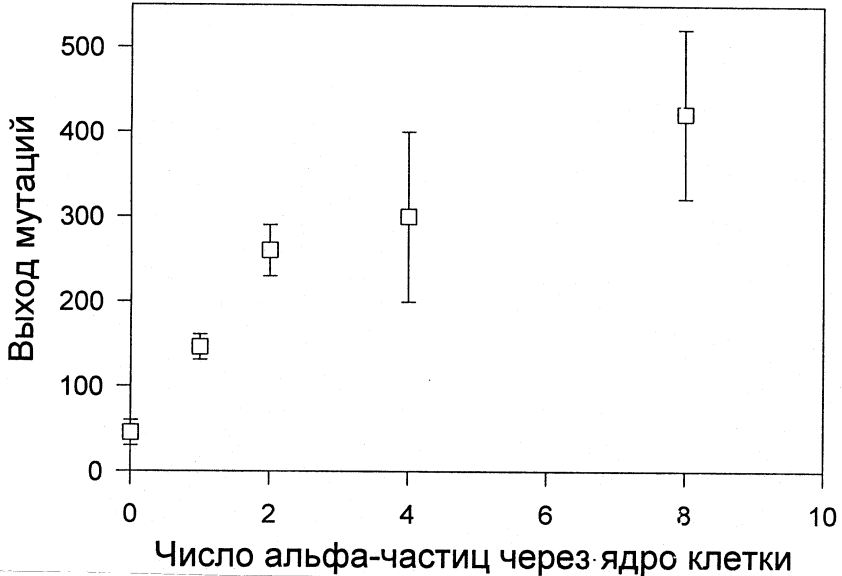


Рис. 4. Выход мутаций на 100000 выживших клеток млекопитающих при облучении их альфа-частицами с ЛПЭ 90 кэВ/мкм

Выход aberrантных клеток (%):

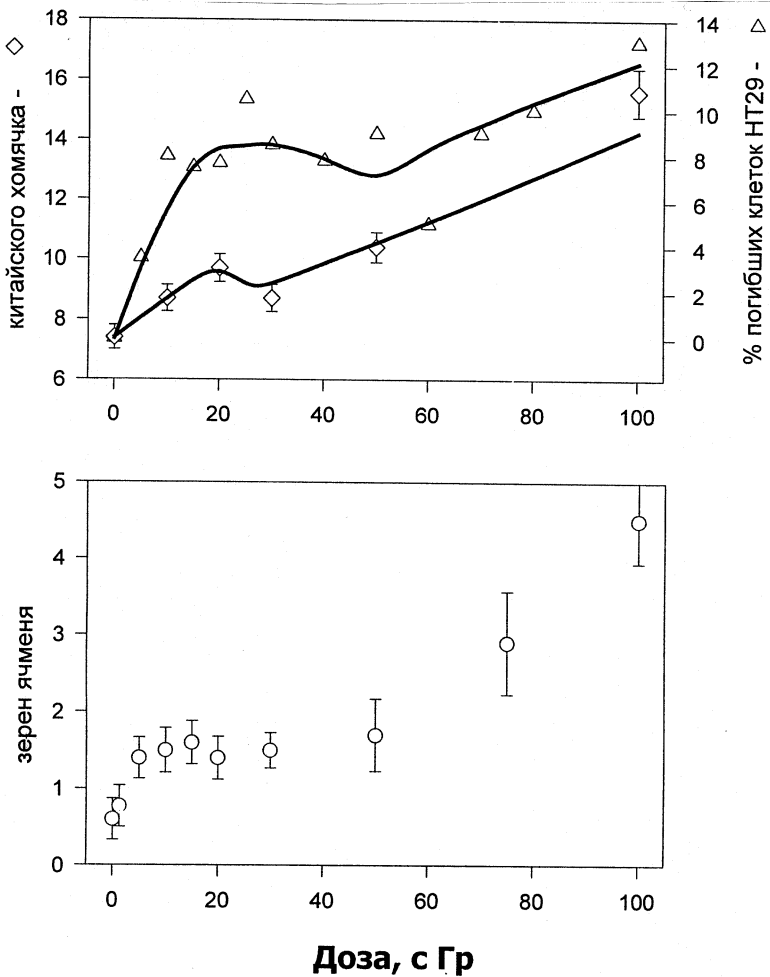


Рис. 5. Взаимосвязь доза – эффект в клетках различных биологических объектов: корневой меристеме проростков ячменя (о), линии V79 китайского хомячка \diamond и линии HT29 человека Δ , — результаты фитирования моделью ДЗР данных наблюдения

биологических объектов: гибель клеток опухоли человека, полученная на основе работы [11], выход aberrантных клеток китайского хомячка [12] и корневой меристемы проростков ячменя [13]. Как и в случае с когортой японцев, в начале зависимости эффекта от дозы наблюдается повышенная радиочувствительность. Затем после ~15 сГр (рис. 5) следует переходной участок, который отчего-то иногда называют дозозависимым. Хотя эффект

на единицу дозы на этом участке настолько сильно изменяется, что дважды, вероятно, меняет свой знак. Затем зависимость идет с наклоном существенно меньшим, чем в начале.

Сравнивая продемонстрированные рисунки, нельзя не обратить внимание на определенное подобие зависимостей эффекта от дозы для представленных объектов [14]. Отмеченное подобие может свидетельствовать о едином защитном механизме в различных биологических объектах при действии на них ионизирующей радиации. Такое подобие можно рассматривать как еще один мост между радиобиологией и эпидемиологией. С помощью такого моста можно экстраполировать закономерности, полученные на клетках в диапазоне малых доз, в аналогичный диапазон доз эпидемиологических наблюдений, практически недоступный из-за низкой статистической достоверности результатов наблюдений над когортами людей.

Анализ представленных результатов в рамках модели ДЗР иллюстрируется на примере выхода aberrантных клеток линии V79 китайского хомячка (рис. 6) [12]. Модель опирается на представление о том, что защитная реакция клетки на повреждения, чинимые, в частности, ионизирующим излучением, складывается в общем случае из двух составляющих: конститутивной, представленной на рис. 6 линией из точек, и индуцибельной, представленной штрихпунктирной линией.

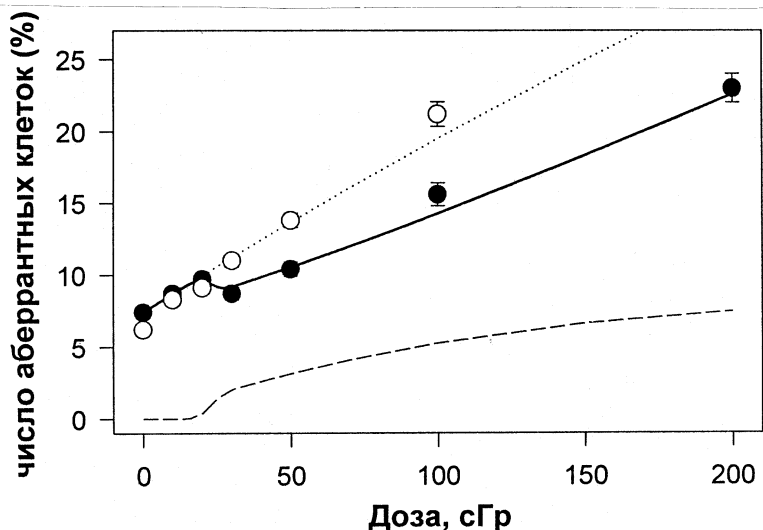


Рис. 6. Результаты анализа индукций хромосомных aberrаций клеток китайского хомячка на основе модели ДЗР:

- , ○ - результаты эксперимента,
- , ····, - - - - - результаты анализа (см. текст)

Штрихпунктирная линия изображает выход предотвращенных aberrаций клеток благодаря действию индуцибельных репараций, которые включаются при дозе около 20 сГр в фазе S митотического цикла при времени фиксации 10 часов. Результирующая сплошная линия является разностью между выходом aberrантных клеток без индуцибельных репараций (точечная линия) и выходом предотвращенных aberrаций. Дозовая зависимость из белых квадратиков интерпретируется так же, как и линия из точек, т.е. как выход aberrантных клеток без индуцибельных репараций, т.к. клетки облучены за 3 часа до их деления в фазе g2. Им, клеткам, в этой фазе митотического цикла, видимо, не до индуцибельных репараций, т.к. все их структуры сосредоточены на подготовке к процессу деления - главной цели их жизнедеятельности. На организменном или системном уровне, где функционирует иммунная система, в представлениях модели также действуют две составляющих: врожденная защитная реакция, или врожденный

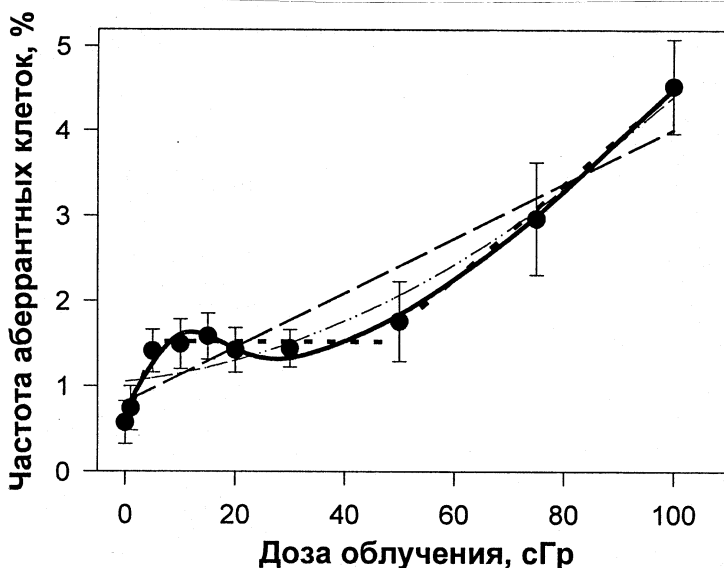


Рис. 7. Сравнение качества аппроксимации выхода цитогенетических повреждений в проростках ячменя:

• - данные эксперимента [13], - кусочно-линейная зависимость, ДУ = 90%,

— - модель двух защитных реакций, ДУ = 96%, — .. — - линейно-квадратичная зависимость, ДУ = 33%, — — - линейная зависимость, ДУ = 35%,

ДУ - доверительный уровень

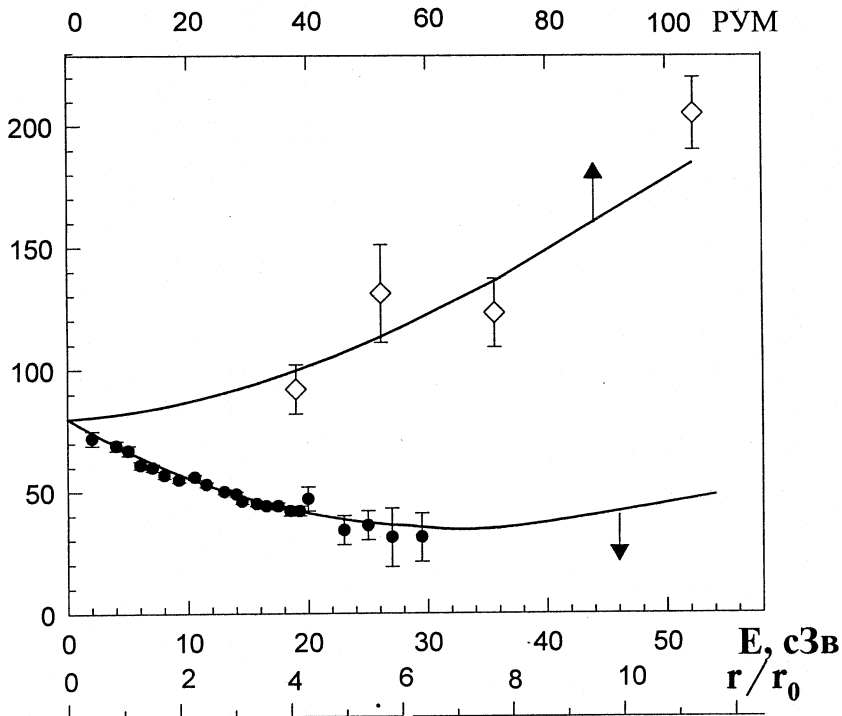


Рис. 8. Смертность людей от рака легкого в зависимости от уровня радона:
 • - в домах, \diamond - в рудниках, — - результаты фитирования с помощью модели ДЗР.

По оси абсцисс - экспозиция радоном в рудниках в числе РУМ ($1 \text{ РУМ} \cong 0,5 \text{ сЗв}$), эффективная доза E , относительная концентрация радона r/r_0 ($r_0 = 37 \text{ Бк} \cdot \text{м}^{-3}$).

По оси ординат - плотность вероятности смерти $10^{-5}, \text{ год}^{-1}$

иммунитет, и адаптивный иммунитет. Дифференциальные уравнения предполагаемого процесса взаимодействия этих двух составляющих защитной системы, как на клеточном уровне, так и на организменном, одинаковы [8]. Кривые, представленные на рисунках в настоящей работе, являются решениями системы из двух дифференциальных уравнений.

Здесь может возникнуть вопрос о целесообразности использования еще одной модели для описания взаимосвязи доза - эффект - модели ДЗР. На этот вопрос в определенной степени могут ответить результаты сравнения нескольких моделей фитирования данных эксперимента по выходу цитогенетических повреждений в проростках ячменя (рис. 7). Против каждой модели указан доверительный уровень по тесту хи-квадрат. Как видно, для

модели ДЗР он максимален. Канонизированная МКРЗ линейно-квадратичная зависимость слабо воспроизводит результаты экспериментов и наблюдений при малых дозах, а иногда и просто не справляется с ними. Точками представлена кусочно-линейная зависимость, предложенная в работе [13].

До сих пор демонстрировались результаты эпидемиологических наблюдений и экспериментов, подтверждающих возможность повышенных значений риска в области малых доз по сравнению с рекомендованными МКРЗ. Теперь перейдем к результатам наблюдений, подтверждающих возможность снижения спонтанных или фоновых повреждений и уровня риска с ростом дозы облучения в диапазоне малых доз, т. е. то, что называют эффектом гормезиса.

На рис. 8 представлена зависимость уровня смертности от рака легкого от концентрации радона в домах (нижняя кривая) и в подземных шахтах (верхняя кривая). Рис. 8 выполнен на основе работы [6]. Эффективная доза E получена людьми за все время пребывания в домах или шахтах. По оси ординат отложена вероятность или средняя частота смерти от рака в год для так называемой квазиравновесной популяции. Обе кривые исходят из одной точки на оси ординат, соответствующей $80 \cdot 10^{-5}$ - вероятность умереть от рака легкого одному человеку в год, что может быть принято за фон. Для жителей, подверженных воздействию радона в домах имеет место гормезисная форма зависимости эффекта от дозы. Для горнорудных рабочих имеет место рост смертности с ростом дозы облучения. Анализ результатов на основе модели двух защитных реакций показывает пониженную активность адаптивной защитной реакции для шахтеров по сравнению с жителями в домах. Возможной причиной этого является наличие в шахтах дополнительных факторов опасности и вреда.

Подтверждением гормезисной зависимости эффекта от дозы являются данные рис. 9. Здесь приведена зависимость относительного риска заболеваемости и (или) смерти от рака легкого в результате облучения при радиотерапии и флюороскопии пациентов. Результаты эпидемиологических наблюдений заимствованы из работы [15], в которой они представлены на основе компиляции оригинальных работ. Результаты анализа данных наблюдений на основе модели двух защитных реакций представлены линиями. Линия из точек имитирует зависимость относительного риска от дозы при действии только врожденной защитной реакции. Пунктиром показана зависимость от дозы предотвращенных раков (в единицах относительного риска) благодаря действию адаптивной защитной реакции или адаптивного иммунитета. Сплошной линией представлена результирующая зависимость.

На молекулярном уровне гормезисную форму зависимости эффекта от дозы представляет рис. 10. Здесь приведен выход лимфоцитов человека при различной дозе облучения рентгеновским излучением [16,17]. В диапазоне доз около 1 сГр зафиксировано

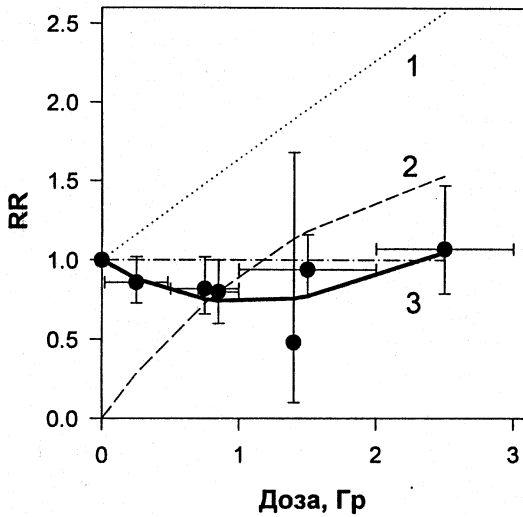


Рис. 9. Относительный риск (RR) заболевания и (или) смерти от рака легкого в результате облучения людей рентгеновским или гамма-излучением:
 1 - RR при условии действия только врожденной защитной реакции,
 2 - предотвращенный RR за счет действия адаптивной защитной реакции,
 3 - результирующий RR, • - данные наблюдения

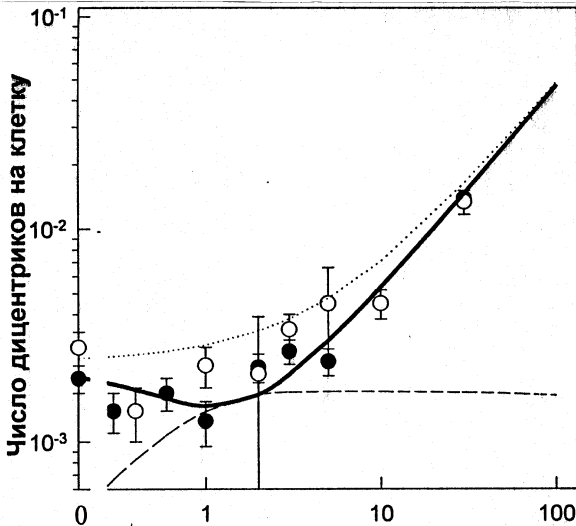


Рис. 10. Анализ зависимости выхода дицентриков в культуре лимфоцитов человека от дозы рентгеновского излучения на основе модели двух защитных реакций: - выход дицентриков без индуцибельных репараций, - - - - выход предотвращенных дицентриков действием индуцибельных репараций, — - выход дицентриков, •, ○ - результаты экспериментов

статистически значимое снижение выхода дицентриков по сравнению с контролем или фоном. Линии представляют результаты анализа на основе модели ДЗР данных эксперимента.

Другим примером L-зависимости на молекулярном уровне является апоптоз тимоцитов [18]. На рис. 11 представлена зависимость апоптоза клеток линии

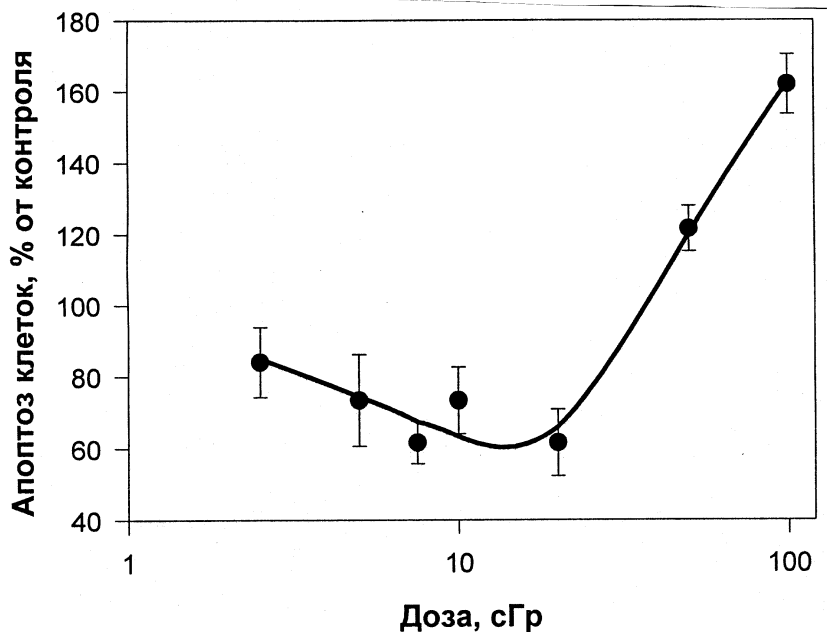


Рис. 11. Апоптоз клеток EL4 в культуре в зависимости от дозы облучения рентгеновским излучением: • - результаты измерений после облучения клеток в культуре, — - результаты фитирования на основе модели ДЗР

EL4 в культуре от дозы излучения. Следующий рис. 12 представляет взаимосвязь доза – эффект при апоптозе тимоцитов после облучения всего тела мышей рентгеновским излучением. Таким образом, можно говорить о сравнении зависимостей эффекта от дозы в условиях *in vitro* и *in vivo*. В условиях *in vivo* защиту от облучения осуществляют не только сами клетки, но и весь организм. Поэтому имеет место некоторое отличие форм кривых. Можно предположить, что в случае *in vivo* при дозах около 20 сГр включается еще один уровень (тканевый или организменный) адаптивной защитной реакции. Это проявляется в выполаживании кривой после 20 сГр на некотором дозовом участке. Резервы адаптивной защитной реакции с ростом дозы истощаются, и эффект на единицу дозы после 100 сГр начинает возрастать. Фитирование данных эксперимента (рис. 12) выполнено в двух

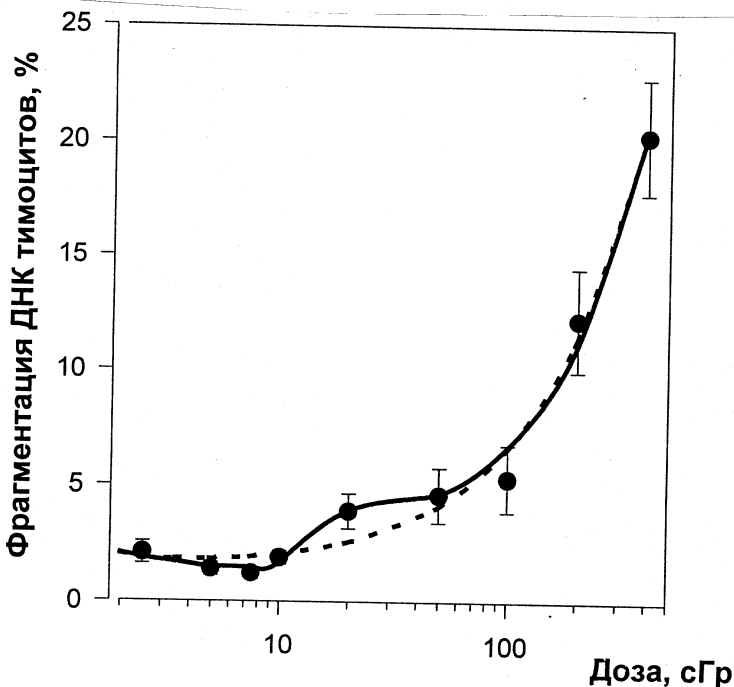


Рис. 12. Апоптоз тимоцитов в зависимости от дозы облучения всего тела мыши рентгеновским излучением: • - результаты измерений, —, - результаты фитирования данных измерений на основе модели ДЗР в двух вариантах (см. текст)

вариантах. Первый вариант учитывает предположительно как клеточный, так и организменный уровень защиты. Он представлен сплошной линией. Второй вариант показан точечной линией, когда фитирование выполнено без включения (предположительно) тканевого или организменного уровня адаптивной защитной реакции.

Таким образом, эффект гормезиса, т. е. снижение выхода спонтанных повреждений как природного фона в результате активации защитных репарационных систем, справедливо считают неотъемлемым явлением природы.

В качестве общего итога настоящей работы можно отметить, что стохастический ответ биологического объекта на действие радиации можно представить из двух составляющих: врожденной, или конститутивной, защитной реакции и адаптивной, или индуцибельной, защитной реакции. Адаптивный ответ может иметь несколько уровней и соответствующие пороги на шкале доз. Вид излучения и условия облучения влияют на резерв защитного ответа, определяя вид дозовой зависимости, в частности, при

малых дозах. Большим резервам адаптивного ответа соответствует дозовая зависимость типа L с эффектом гормезиса.

В некоторых случаях при малом выходе повреждений адаптивная защитная реакция не вступает в действие при дозах менее 10 сГр. В этом случае при малых дозах имеет место повышенный эффект на единицу дозы с последующим переходом на снижение этой величины при вводе в действие адаптивной защитной реакции. Это явление именуют как переход от сверхчувствительности к повышенной резистенции. Сглаженная дозовая зависимость в этом случае стремится к форме типа G.

На наблюдаемую форму зависимости эффекта от дозы может влиять уровень эффекта в контроле (фон). Так, для выхода твердых раков в японской когорте при дозах менее 5 сЗв имеет место зависимость эффекта от дозы типа G. Фон или спонтанный эффект при этом много больше эффекта от облучения. Напротив, в случае лейкемии эффект от облучения сравним с фоном и зависимость эффекта от дозы обнаруживает признаки гормезиса для сходного интервала доз.

В настоящей работе не рассматривались примеры взаимосвязей доза – эффект, близких к линейной. Их достаточно много [1]. Таким образом, в зависимости от природы биологического объекта, спонтанного эффекта, условий облучения и вида излучения реализуется та или иная форма зависимости эффекта от дозы: L, близкая к линейной, или G. Во всех этих случаях зависимость, близкая к линейной, при малых дозах является первопричиной, т.к. она определяется врожденной защитной реакцией. При оценках последствий облучения людей необходимо учитывать разброс их чувствительности.

Автор благодарен Красавину Е.А. за постановку задачи и поддержку работы.

Литература

1. ICRP. International Commission on Radiological Protection. 1990 Recommendation of the ICRP, Pub. 60. Annals of the ICRP, **21**, No 1–3. Pergamon Press, Oxford 1991.
2. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99), Минздрав России, 1999 г.
3. Гофман Д., Чернобыльская авария : радиационные последствия для настоящего и будущих поколений. Вышэйшая школа, Минск, 1994.
4. Luckey T.D., Radiation hormesis. CRC Press, BocaRaton, Florida, USA, 1991.
5. Ильин Л.А., Медицинская радиология и радиационная безопасность 43, 8, 1998.
6. Кеирим-Маркус И.Б., Атомная энергия 79, 279, 1995.
7. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., Vaeth M., Mabuchi K., Radiation Research 146, 1, 1996.
8. Комочков М.М., Сообщение ОИЯИ P16-96-323, Дубна, 1996.

- Komochkov M.M.: In Proceedings of the NATO Advanced Research Workshop on Fundamentals for the Assessment of Risks from Environmental Radiation. Brno, Czech Republic, 6-10 October 1997. NATO Science Series: 2. Environmental Security - Vol. 55, p. 25-34. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1999.
9. Preston D. L. "Low dose radiation and human health. *Risk estimates*." Proceedings of An International Conference on Low Doses of Radiation: Biological Effects and Regulatory Control. Invited papers and discussions. IAEA, Vienna, 1998, p.217.
 10. Hei T.K., Wu L.-J., Su-Xian L., Vanais D., Waldren C.A., Randers-Person G. Proc. Natl. Acad. Sci. 94, 3765, 1997.
 11. Joiner M.C., Lambin P., Malaise E.P., Robson T., Arrand J.I., Skov K.A., Marples B. Mutation Res. 358, 171, 1996.
 12. Шмакова Н.Л., Фадеева Е.А., Красавин Е.А. Радиационная биология. Радиоэкология 38, 841, 1998.
 13. Гераськин С.А., Дикарев В.Г., Удалова А.А., Дикарева Н.С. Радиационная биология. Радиоэкология 39, 373, 1999.
 14. Комочков М.М., Сообщение ОИЯИ Р19-99-78, Дубна, 1999.
 15. Rossi H.H., Zaider M., Radiat. Environ. Biophys. 36, 85, 1997.
 16. Lloyd D.C., Edwards A.A., Leonard A., Deknudt G.L., Vershaeve L., Natarajan A.T., Darraud F., Obe G., Palitti F., Tanzarella C., Tawn E.J., Int. J. Radiat. Biol. 61, 335, 1992.
 17. Pohl-Ruling J., Fisher P., Haas O., Obe G., Natarajan A.T., van Buul P.P.W., Buckton K.E., Bianchi N.O., Larramendy M., Kucerova M., Poliková Z., Leonard A., Fabry L., Palitty F., Sharma T., Binder W., Mukherjee R.N., Mukherjee V., Mutation. Res. 110, 82, 1983.
 18. Liu Shu-Zheng et al. Mutation Research, 1996, 358, 185-191.

Рукопись поступила в издательский отдел
11 октября 2000 года.

Биологические эффекты малых доз облучения

На основе модели двух защитных реакций выполнен анализ стохастических радиобиологических эффектов при малых дозах облучения различных биологических объектов. Стохастическими эффектами являлись результаты эпидемиологических наблюдений смертности от рака людей, выход апоптоза тимоцитов у мышей и различного вида аберрации хромосом. Результаты анализа показали, что в зависимости от природы биологического объекта, спонтанного эффекта, условий облучения и вида излучения реализуется та или иная форма взаимосвязи доза — эффект: надлинейная — выпуклостью вверх, близкая к линейной, или подлинейная — выпуклостью вниз, в том числе и с эффектом гормезиса. Этот результат свидетельствует о неполном соответствии наблюдаемым эффектам рекомендаций МКРЗ 1990 г., основанным на линейной беспороговой гипотезе о взаимосвязи доза — эффект. Вследствие этого методология оценки радиационного риска, рекомендованная МКРЗ, нуждается в уточнении, а такую величину, как коллективная доза облучения, следует перевести в категорию нелепостей.

Работа выполнена в Отделении радиационных и радиобиологических исследований ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2000

Перевод автора

Biological Effects of Low-Dose Exposure

On the basis of the two-protection reaction model an analysis of stochastic radiobiological effects of low-dose exposure of different biological objects has been carried out. The stochastic effects are the results published in the last decade: epidemiological studies of human cancer mortality, the yield of thymocyte apoptosis of mice and different types of chromosomal aberrations. The results of the analysis show that as dependent upon the nature of biological object, spontaneous effect, exposure conditions and radiation type one or another form dose — effect relationship is realized: downwards concave, near to linear and upwards concave with the effect of hormesis included. This result testifies to the incomplete conformity of studied effects of 1990 ICRP recommendations based on the linear no-threshold hypothesis about dose — effect relationship. Because of this the methodology of radiation risk estimation recommended by ICRP needs more precision and such quantity as collective dose ought to be classified into the category of nonsense.

The investigation has been performed at the Division of Radiation and Radiobiological Research, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2000

Редактор Е.Ю.Шаталова. Макет Н.А.Киселевой

Подписано в печать 02.11.2000

Формат 60 × 90/16. Офсетная печать. Уч.-изд. листов 1,49

Тираж 230. Заказ 52325. Цена 1 р. 79 к.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований
Дубна Московской области