

Ю.Н. Корыстов**АНАЛИЗ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДЛЯ ОЦЕНКИ
КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ
РАДИАЦИИ****Y.N. Korystov****The Analysis of Radiobiological Data for the Estimation of the Carcinogenic
Risk from Low Radiation Doses**

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Об экспериментальном обосновании линейной беспороговой дозовой зависимости стохастических эффектов радиации
3. Передача мишени дозы, поглощённой вне клетки: факторы, которые могут увеличить объём мишени и снизить эффективную дозу
 - 3.1. Эффект облучённой среды
 - 3.2. Эффект свидетеля
4. Индуцируемая радиацией нестабильность генома
5. Репарация ДНК и элиминация мутантных клеток: факторы, которые могут уменьшить объём мишени и увеличить эффективную дозу
 - 5.1. Роль репарации ДНК в радиационном канцерогенезе
 - 5.2. Стимуляция противоопухолевого иммунитета и апоптоза малыми дозами радиации: активация элиминации трансформированных клеток и подавление роста опухолей
6. Зависимость стохастических эффектов радиации от мощности дозы
7. Влияние малых доз ионизирующей радиации на канцерогенез: экспериментальные данные
8. Выводы

Ключевые слова: ионизирующее излучение, малые дозы, радиационно-индуцированные опухоли

CONTENTS

1. Introduction
2. About experimental basis of linear-no-threshold dose dependence of stochastic effects of radiation
3. Transfer energy absorbed outside cell to target: the factors that can increase target volume and decrease the effective dose
 - 3.1. Effect of irradiated medium
 - 3.2. Bystander effect
4. Radiation induced genome instability
5. DNA reparation and elimination of mutated cells: the factors that can decrease the target volume and increase the effective dose
 - 5.1. Role of DNA reparation in radiation carcinogenesis
 - 5.2. Stimulation of anticancer immunity and apoptosis with low radiation doses
6. Dependence of stochastic effects of radiation on dose rate
7. Influence of low doses of ionizing radiation on carcinogenesis: experimental data
8. Conclusion

Key words: ionizing radiation, low doses, radiation-induced tumors

1. Введение

Нормирование риска стохастических эффектов малых доз ионизирующей радиации — проблема, решение которой имеет важные социальные и экономические последствия. Большинство исследователей и экспертов сходятся на том, что малыми следует считать дозы до 100 мГр включительно [1]. Возможно, это значение верхней границы малых доз занижено (см. раздел 7). В настоящее время в большинстве стран, за единственным, по-видимому, исключением, Франции, основой для нормирования является концепция линейной беспороговой дозовой зависимости стохастических эффектов радиации (линейная беспороговая концепция — linear-no-threshold, LNT) [2]. Идейным основоположником LNT считается Мёллер, который в 1930 г. предположил, что частота мутаций точно пропорциональна поглощённой дозе

[3]. Эта гипотеза была основана на том, что количество попаданий (в клетку) линейно возрастает с поглощённой дозой. Клеточные и организменные процессы, модифицирующие результат попаданий, были в то время неизвестны. В 1958 г. LNT была принята как методическая инструкция для оценки эффектов малых доз радиации [4]. С этого года и по настоящее время LNT базируется на следующих положениях: любая доза, сколько бы ни была она малой, увеличивает канцерогенный риск; риск на единицу дозы постоянен и не зависит от мощности дозы; риск аддитивен и увеличивается с дозой.

LNT была подвергнута критике сразу же после её принятия [4]. В дальнейшем несоответствие официально принятой методики нормирования малых доз ионизирующей радиации современной информации о проблеме отмечалось в возрастающем числе публикаций разных авторов [2, 5–16]. Накапливающееся

количество данных, не согласующихся с LNT, и авторов, не разделяющих принятую методику нормирования, не смущают апологетов этой концепции. Так, в обзоре [17] после обсуждения сложностей определения эффектов при малых дозах и множества факторов, на них влияющих, авторы, казалось бы, должны были прийти к тому, что они не могут дать рекомендации по нормированию стохастических эффектов малых доз радиации. Вывод, однако, был сделан совсем другой: «Мы продолжаем поддерживать хорошо обоснованную радиобиологическую концепцию о том, что не существует полностью безопасных доз радиации и что необходимо стремиться к как можно большему снижению доз радиации и повреждению». В последнее время, однако, мнение официальных организаций об обоснованности LNT уже не столь категорично: признаётся статистическая неопределённость эффектов в области малых доз, а использование LNT в нормировании аргументируется не её научной обоснованностью, а удобством [18]. В обзоре анализируются радиобиологические данные, имеющие прямое отношение к основам нормирования малых доз, и проведено обсуждение их соответствия с LNT.

2. Об экспериментальном обосновании линейной беспороговой дозовой зависимости стохастических эффектов радиации

В настоящем разделе мы рассмотрим вопрос о принятом нормировании малых доз ионизирующей радиации с другой точки зрения: не чему оно противоречит, а на каких данных основано. Например, на чём основано решение об одном из очередных снижений предельно допустимой дозы (ПДД). В обзоре [19] приводится следующее обоснование ПДД: «Для увеличения надёжности защиты против потенциальных радиационных повреждений концепция максимально допустимой дозы была разработана для двух главных популяционных групп. Ежегодное значение ПДД для стохастических эффектов в основной популяции, где вероятность биологических эффектов пропорциональна дозе (линейный беспороговый эффект) в 50 раз меньше (1 мЗв), чем рекомендовано для профессионалов, связанных с радиацией (50 мЗв). В Великобритании профессиональным стандартом является 20 мЗв, как эффективная доза [20]. Хотя значение ПДД оставалось постоянным в течение последних десятилетий, в 1991 г. было рекомендовано снизить его для популяции США в 5 раз [21], и эта рекомендация была принята в 1993 г. Это было обусловлено появлением новых данных по действию малых доз радиации на соматические и наследственные мутации у животных и клетках в культуре [22–25]».

При обсуждении приведенной выше цитаты, прежде всего, следует отметить, что ссылка на источник

[22] не конкретна, поскольку не указывается, какие именно данные, содержащиеся в источнике, требуют снижения ПДД. После прочтения этого тома я не обнаружил в нем таких экспериментальных данных или ссылок на них. В разделе «Рекомендации» указывается, что оценка канцерогенных рисков малых доз радиации была сделана экстраполяцией по LNT эффектов доз больше 0,1 Гр. Учебник самого К.Н. Прасада (K. N. Prasad) [24] вышел гораздо позже принятой рекомендации и, кроме того, в нём также не уточняется, какие именно данные имеет в виду автор. Таким образом, основанием для рекомендации снижения ПДД в 1991 г. были не экспериментальные данные для малых доз, а экстраполяция эффектов больших доз к малым. Тогда работы [23, 25], выполненные позже, по-видимому, следует считать подтверждением рекомендации, данной в 1991 г.

Рассмотрим, насколько эти работы можно считать подтверждением рекомендации снижения ПДД. Обе они выполнены на культурах клеток *in vitro*. Сопоставление радиационных выходов образования γ -H2AX сайтов (γ -H2AX foci formation) в работе, выполненной на культуре клеток [25] (36 Гр) и в работе [26] (7,4 Гр), в которой клетки (лимфоциты) облучали в крови, показывает, что при облучении клеток в крови выход γ -H2AX сайтов 5 раз меньше.

В работе [23] показана активация K^+ каналов в нормальных и опухолевых клетках после облучения в дозе 10 сГр. Активация K^+ каналов не имеет отношения к таким стохастическим эффектам как мутации или индукция опухолей и обусловлена воздействием радиации на плазматическую мембрану, которая является гораздо большей мишенью, чем ДНК. Однако эти данные могут иметь прямое отношение к интерпретации данных, полученных в работе [25] и последующих за ней более поздних работ, выполненных этим же методом (см. ниже).

В работе [25] исследовали иммунофлуоресцентным методом образование в клетках γ -H2AX сайтов (участков фосфорилирования гистона H2AX по серину 139). Эта работа в ряде обзоров считается прямым доказательством линейной беспороговой дозовой зависимости повреждений ДНК — двунитевых разрывов (ДР). Авторы полагают, что один γ -H2AX сайт однозначно соответствует одному ДР ДНК, потому что образуется исключительно в результате ДР. В работе показана линейная зависимость образования γ -H2AX сайтов от дозы в интервале от 1 мГр до 80 Гр. В работе [26], в которой лимфоциты облучали *in vitro* в крови, минимальной была взята доза 25 мГр, и она давала некоторый недостоверный прирост γ -H2AX сайтов. При облучении же животных увеличения γ -H2AX сайтов не обнаруживалось даже после 100 мГр [27].

В последующие годы, с развитием методики регистрации флуоресценции, программ обработки результатов и использования ещё одного маркера ДР ДНК, а именно белка, связывающегося с p53 (p53 binding protein — 53BP1), появились работы, в которых была показана линейная дозовая зависимость образования γ -H2AX сайтов от 2,5 мГр на клетках *in vitro*, и зарегистрировано увеличение 53BP1 уже после 10 мГр облучения животных [28]. Количество сайтов, связывающих маркерные белки, зависит от времени после облучения, типа клеток и маркерного белка. Так, в работе [25] показано, что в одном типе клеток количество γ -H2AX сайтов максимально через 3 мин после облучения, а через 15 мин уже снижено. На другом типе клеток количество γ -H2AX сайтов увеличивается к 15 мин после облучения и лишь затем снижается.

Полная кинетика изменения количества 53BP1 локусов после облучения в интервале доз 0,1–2 Гр в эпителиальных клетках человека была изучена в работе [29]. Показано, что в этом типе клеток количество 53BP1 локусов максимально через 0,5 ч, а через 24 ч эти локусы исчезают после всех доз (недостовверное превышение над контролем через 24 ч отмечается лишь для дозы 2 Гр).

Уменьшение количества локусов, связывающих маркерные белки, интерпретируется авторами перечисленных выше работ как репарация ДР ДНК. Известно, что причиной стохастических эффектов радиации, в том числе и канцерогенеза, являются не те повреждения ДНК, которые возникают после облучения, а те из них, которые остаются после завершения всех репарационных процессов. Однако, судя по приведенным в работах [25–29] данным, оставшиеся после завершения репарации (до 72 ч) повреждения не регистрируются этими методами даже при дозе 1 Гр.

Кроме того, существуют работы, показывающие, что γ -H2AX локусы могут возникать не только в местах образования ДР ДНК. Во введении к работе [30] авторы пишут, что пока мало уверенности в том, что данная модификация гистонов может быть обусловлена разрывами ДНК и ещё меньше её в том, что фосфорилирование H2AX гистонов зависит исключительно от разрывов ДНК. В экспериментальной части работы показано, что после обработки нескольких типов клеток гипотонией, не приводящей к значимому снижению выживаемости (менее 10 %) и не индуцирующей ДР ДНК, образуется от 80 до 200 γ -H2AX сайтов на клетку. Такое количество γ -H2AX сайтов возникает при облучении клеток в дозах 2 и 5 Гр. Фосфорилирование H2AX гистонов при действии гипотонии обусловлено изменением структуры хроматина, не связанным с ДР ДНК.

Неоправданность однозначной привязки γ -H2AX сайтов к ДР ДНК следует также из других работ. Так, в работе [31] показано, что после действия на клетки ультрафиолетового излучения лишь малая часть γ -H2AX сайтов обусловлена ДР ДНК. Результаты работ [30, 31] показывают, что увеличение фосфорилирования H2AX гистонов с дозой ионизирующей радиации может быть обусловлено не только образованием ДР ДНК, а и другими факторами. Одним из таких факторов является модификация структуры хроматина, вызванная изменением водно-солевого баланса в клетке в результате нарушения проницаемости мембран и активности Na^+ и K^+ каналов [23].

Таким образом, анализ некоторых работ, используемых для обоснования официально утверждённого нормирования радиационного риска, показывает, что поскольку γ -H2AX и 53BP1 сайты образуются не только на ДР ДНК, то эти данные не могут служить прямым обоснованием ни принятой ПДД, ни беспороговой линейной концепции оценки риска.

3. Передача мишени дозы, поглощённой вне клетки: факторы, которые могут увеличить объём мишени и снизить эффективную дозу

3.1. Эффект облучённой среды

При возможности передачи дозы, поглощённой в других клетках или в среде (в случае культивирования клеток *in vitro*), регистрируемой мишени, дополнительные повреждения ДНК могут возникать и в отсутствие попаданий в неё или в ближайшую к ней воду. Рассмотрим, в каких случаях реализуется передача мишени дозы, поглощённой в среде или в соседних клетках.

Существенное значение передача к клеткам дозы, поглощённой средой, может иметь при облучении клеток, культивируемых *in vitro*. При культивировании клеток млекопитающих суммарный объём клеток пренебрежимо мал по отношению к объёму водной среды, в которой они выращиваются и облучаются. Обычно это отношение около 0,01 %. Соответственно, большая часть дозы (99,99 %), полученная такой системой, поглощается средой. Возникшие при радиолизе воды радикалы взаимодействуют друг с другом (рекомбинация), с кислородом и с компонентами среды (соли, органические соединения, белки). Несмотря на присутствие в среде органических соединений, большая часть дозы в среде поглощается водой и большая часть радикалов воды рекомбинирует или взаимодействует с кислородом. В результате этих реакций образуется стабильный продукт радиолиза воды — перекись водорода. Перекись водорода проходит через клеточные мем-

браны так же легко, как вода, и, попав в клетку, может вызвать повреждение ДНК.

Этот эффект перекиси водорода может быть снижен добавлением в среду органических соединений, перехватывающих первичные радикалы воды и взаимодействующих с перекисью водорода, или сывотки крови, содержащей разлагающий перекись водорода фермент каталазу. В работе [32] исследовали влияние облучения (9 Гр) на количество АФК в двух типах клеток млекопитающих в культуре в зависимости от концентрации в питательной среде сывотки крови. Было показано, что при отсутствии в среде сывотки количество АФК в клетках после облучения увеличено в 3 раза по сравнению с контролем. С добавлением в среду сывотки эффект снижается и при содержании сывотки 10 % практически исчезает. Увеличение АФК в клетках после их облучения в солевом растворе (без органических соединений) регистрируется уже при малых дозах (100 мГр) [33, 34]. В работах [32, 35] было показано, что это увеличение обусловлено перекисью водорода, образовавшейся при облучении в солевом растворе и проникшей в клетки.

Существуют также данные о том, что при облучении водных растворов белков в присутствии кислорода в белках возникают долгоживущие окисленные продукты (гидроперекиси и катехолы), время полураспада которых составляет часы [36]. Распад окисленных продуктов белков происходит при их взаимодействии с металлами переходной валентности с образованием АФК (ОН·), которые могут повреждать макромолекулы, в том числе и ДНК [37–40]. В цитированных выше работах образование свободных радикалов регистрировали методом ЭПР после облучения растворов белков в дозах несколько кГр. В последнее время появились работы, в которых этот процесс регистрируется методом хемилюминесценции при дозах несколько Гр [41]. Вопрос о возможности образования таких продуктов при малых (меньше 100 мГр) дозах радиации не исследован и не известно, может ли он вносить какой-либо вклад в поражение мишени при пороговой дозе радиации.

Таким образом, при облучении клеток в культуре может осуществляться перенос к клеткам дозы, поглощённой в среде, перекисью водорода и, возможно, радикалами белков. Эти процессы могут существенно снизить биологически эффективные дозы в культуре клеток (особенно при облучении без сывотки крови или с содержанием сывотки в среде меньше 10 %) по сравнению с дозами, оказывающими такие же эффекты при облучении тканей или организма. Приведенные в настоящем разделе данные указывают на неоправданность прямого переноса доз из опытов на культуре клеток на животных и человека.

3.2. Эффект свидетеля

Эффект свидетеля — передача дозы от облучённой к необлучённой клетке. При такой передаче поглощённой дозы биологически эффективная доза может быть ниже рассчитанной по вероятности попадания в ДНК клетки с прилегающей к ней водой. Существует два метода демонстрации этого эффекта: 1) на необлучённые клетки воздействуют средой, в которой облучались клетки и 2) облучается часть клеток микропучком частиц и регистрируются повреждения в клетках, не попавших в пучок (необлучённых). Сразу же следует отметить, что в этих постановках опытов облучается и среда, а, как отмечалось выше, в культуре клеток она поглощает до 10^4 раз больше энергии, чем клетки. Поэтому в обоих случаях эффект свидетеля может быть, на самом деле, эффектом облучённой среды.

В настоящем разделе мы рассмотрим возможный вклад облучённой среды в эффект свидетеля, и не только при малых дозах. Другие аспекты проблемы проанализированы в обзоре А.Н. Котерова [42]. Автор резюмировал, что повреждающий эффект свидетеля для малых доз редкоизионизирующего излучения не зарегистрирован для нормальных клеток *in vitro*, не обнаружен он также *in vivo*. Вывод об отсутствии повреждающего эффекта свидетеля при малых дозах для нормальных клеток был сделан по большинству работ. Однако автор отмечает также исключение: имеется повреждающий эффект свидетеля на нормальных фибробластах при малых дозах [43]. В этой работе клетки облучали в питательной среде с 20 % сывотки и сразу после облучения в эту среду с облучёнными клетками, прикреплёнными к дну, помещали необлучённые клетки на миллиметровом фильтре (размер пор 1 микрометр — пропускает молекулы, в том числе белки, но не клетки). Показан эффект свидетеля по различным критериям от дозы 0,1 Гр, который частично снимается добавлением в среду каталазы и супероксиддисмутазы. Эффект антиоксидантных ферментов показывает, что часть эффекта была обусловлена АФК, и эти АФК были образованы не облучёнными клетками, как думают авторы, а возникли при облучении среды. Часть эффекта, не модифицируемая каталазой, по-видимому, обусловлена продуктами радиолиза компонентов среды, особенно, белков сывотки (см. 3.1).

Данные по эффекту свидетеля на клетках *in vitro* в широком диапазоне доз противоречивы: часть работ демонстрирует эффект свидетеля по различным критериям [44–47], в других работах его обнаружить не удаётся [48–50]. Мало того, некоторые авторы [46], обзорная статья которого цитируется как одна из основополагающих для доказательства эффекта свидетеля, через 7 лет публикует экспериментальную рабо-

ту, которая демонстрирует отсутствие доказательств реальности эффекта свидетеля [50].

Рассмотрим в качестве примера одну из первых работ, в которых показан эффект свидетеля. В этой работе [45] кератиноциты облучали γ -квантами в дозах 0,5 и 5 Гр в питательной среде с 7 % сыворотки. После облучения среду фильтровали для предотвращения переноса клеток и добавляли к необлучённым клеткам. Регистрировали концентрацию кальция и АФК в клетках и мембранный потенциал в митохондриях. После добавления облучённой среды увеличиваются концентрации кальция и АФК в клетках и снижается мембранный потенциал митохондрий. Снижение мембранного потенциала регистрируется с задержкой по сравнению с первыми двумя показателями. Авторы делают вывод, что сигнал, который вызвал эти изменения, поступил в среду от облучённых клеток. Для обоснования этого вывода, однако, необходим ещё один контроль, которого нет в работе: нужно было к необлучённым клеткам добавить кондиционированную клетками среду, облучённую без клеток. Если бы в этом варианте облучённая среда не действовала, тогда авторы вправе были бы сделать такой вывод. В более поздних работах, получивших отрицательные результаты по эффекту свидетеля на клетках *in vitro* [48], авторы приходят к мнению, что состав среды (присутствие или отсутствие в среде сыворотки) может быть критическим условием в обнаружении эффекта свидетеля.

Морган в обзоре 2003 г. [46] ссылается на работу [51] как на доказательство того, что эффект свидетеля не является эффектом облучённой среды. В работе [51] облучённые протонами 4 МэВ из ускорителя и необлучённые клетки культивировали совместно в double-myлар dishes (облучённые на одной стороне, необлучённые — на другой). Было показано, что в необлучённых клетках, культивируемых совместно с облучёнными (1, 10, 100 Гр), снижается выживаемость через 48 ч совместного инкубирования, но не через 1 ч. Выход мутаций не увеличивается в необлучённых клетках в любом варианте. Если на облучаемой стороне чашки клеток не было (этот вариант рассматривается, как облучение среды), то и снижения выживаемости в необлучённых клетках не было. Обсуждая эти данные, прежде всего, следует отметить, что в других работах по эффекту свидетеля снижение выживаемости всегда сопровождается увеличением повреждений ДНК и, соответственно, мутаций. В этой работе такая корреляция отсутствует. Это указывает на то, что гибель необлучённых клеток в этих опытах была обусловлена каким-то другим, не генотоксическим фактором. Таким фактором может быть гипоксия, возникающая в необлучённых клетках в присутствии облучённых. Известно, что кисло-

род поглощается в радиационно-химических реакциях и клетками. Эти процессы подробно рассмотрены в монографии [52]. При определённой концентрации клеток на подложке и толщине слоя среды над клетками после облучения (дополнительное поглощение кислорода) может возникнуть гипоксия, приводящая к гибели клеток вследствие энергодифицита. При этом не будут увеличены повреждения ДНК и мутации.

Возникновение гипоксии в вариантах опыта, в которых снижается выживаемость необлучённых клеток, объясняет все результаты, полученные в работе [51]:

- 1) Наличие эффекта по выживаемости облучённых клеток и отсутствие эффекта по выходу мутаций.
- 2) Отсутствие эффекта при кратковременной (1 ч) инкубации облучённых клеток с необлучёнными — гипоксия и энергодифицит за 1 ч не достигают критических для выживания клеток значений.
- 3) Отсутствие эффекта, когда облучается подложка без клеток — количество клеток уменьшено в два раза и гипоксия в необлучённых клетках не возникает.

Такая интерпретация данных приводит к выводу, что в работе [51] показано не отсутствие роли облучённой среды в эффекте свидетеля, а отсутствие эффекта свидетеля. Приведенное выше обсуждение указывает на то, что эффект свидетеля на клетках *in vitro* (когда он есть), скорее всего, является эффектом облучённой среды, который был рассмотрен в предыдущем разделе.

В 2008 г. вышла работа, в которой впервые было показано, по мнению авторов, наличие эффекта свидетеля по критерию индукции опухолей радиацией *in vivo* [27]. В обзорах по эффектам малых доз радиации (см., например, [8]), она в этом качестве и цитируется. В работе [27] новорожденных мышей через 2 дня после рождения облучали рентгеновским пучком в дозе 3 Гр полностью или только тело с экранированием головы и определяли γ -H2AX сайты и апоптозные клетки в мозжечке и гибель мышей в результате развития в мозжечке опухоли (медуллобластомы). Значения всех исследованных критериев увеличены в варианте опыта с облучением только тела по сравнению с необлучённым контролем. Авторы делают вывод, что они впервые показали эффект свидетеля *in vivo* по критерию радиационного канцерогенеза.

Следует отметить, что использованная доза (3 Гр) отнюдь не малая. При этой дозе происходит массовая гибель клеток в крови, тимусе, селезёнке, лимфоузлах и костном мозге. Эти клетки осуществляют иммунный надзор всех тканей организма, в результате которого частота возникновения опухолей снижается в 100 раз [53]. Поэтому не удивительно, что при по-

давлении иммунитета облучением (все эти клетки поражаются при облучении тела) увеличивается вероятность образования опухолей в головном мозге. Увеличение γ -H2AX сайтов и апоптозных клеток при облучении тела могло быть обусловлено разными причинами: продуктами распада за счёт массовой гибели клеток после облучения тела, доставленными в голову кровью; увеличением в крови концентрации стресс-гормонов (глюкокортикоидных) и других стресс-факторов (белков, пептидов); изменением активности лимфоидных клеток крови и др. При малых дозах 100–300 мГр нет массовой гибели лимфоидных клеток, не меняется спектр гормонов в крови и, по-видимому, не будет увеличения частоты опухолей и повреждения клеток в мозжечке от облучённого тела. В работе [27] вместо обсуждения этих известных и реальных причин наблюдаемого эффекта рассматривается только один фантастический механизм. Предполагается, что радиационное повреждение передаётся от облучённых к необлучённым клеткам через межклеточные контакты (от тела в мозжечок через миллиарды клеток разных типов!). Для подтверждения такого объяснения приводятся данные опыта, в котором ингибитор протеинкиназы С (форболовый эфир-ТРА), снижающий межклеточную коммуникацию через контакты, уменьшает количество γ -H2AX сайтов и апоптозных клеток в необлучённом мозжечке. Известно, однако, что протеинкиназа С является ключевым элементом множества сигнальных каскадов клеток, в том числе и сигнализации, запускающей гибель по типу апоптоза, поэтому эти данные нельзя рассматривать как доказательство предложенного механизма. Таким образом, данные, полученные в работе [27], не являются доказательством реальности передачи поглощённой клетками дозы необлучённым клеткам *in vivo*.

4. Индуцируемая радиацией нестабильность генома

Нестабильность генома — увеличение образования спонтанных мутаций ДНК и поломок хромосом в клетках. В настоящее время причины этого явления хорошо изучены при трансформации клеток и при действии некоторых генотоксических факторов. Ими являются мутации в генах, кодирующих точность и количество синтезируемой ДНК, репарацию ДНК, а также в генах, кодирующих белки, обеспечивающие регуляцию процессов в контрольной точке (check-point) клеточного цикла [54–56]. После облучения, как и после воздействия других генотоксических мутагенных факторов, нестабильность генома увеличивается у потомков клеток, подвергнутых воздействию. Эффект таких мутаций проявляется в потомках, потому что в клетке, на которую воздействовали,

все белки, кодируемые мутировавшими генами, ещё нормальные и мутация не проявляется в ней самой.

Другой особенностью индуцированной радиацией нестабильности генома, по сравнению с частотой мутаций определённых генов, является на порядок больший процент образования клонов с нестабильностью генома после облучения клеток *in vitro*. Этот факт объясняется тем, что стабильность генома обеспечивается сотнями генов, и в определённых условиях мутация в любом из них может привести к нестабильности генома. Определённые условия — это как раз использование для исследования культивируемых клеток, большинство линий которых являются трансформированными, характеризующимися определённой степенью нестабильности генома в норме (без воздействия).

Сложная многокомпонентная система, обеспечивающая стабильность генома, очевидно, многократно дублирована для повышения надёжности. В трансформированных культивируемых клетках накоплено уже столько мутаций, что резерв надёжности преодолён, поэтому любая новая мутация генов, стабилизирующих геном, приводит к экспериментально регистрируемому снижению стабильности генома. Облучение в такой же дозе нормальных (нетрансформированных) клеток может вообще не повышать образование мутаций в потомках, поскольку дефектность функций мутантных белков компенсируется. Иллюстрацией к изложенным выше соображениям является работа [57]. В этой работе нестабильность генома определяли по хроматидному типу aberrаций. Было показано, что доза 2 Гр γ -излучения индуцировала нестабильность генома в опухолевых лимфобластоидных клетках ТК6. В то же время в нормальных диплоидных фибробластах линии AG1521A нестабильность генома не регистрировалась по критерию нестабильности хромосом вплоть до дозы γ -излучения 5 Гр.

Наиболее полный анализ экспериментальных работ и гипотез по индуцированной радиацией нестабильности генома был сделан в серии публикаций А. Н. Котерова [6, 58–62]. Автор пришёл к выводу, что для индукции нестабильности генома радиацией существует порог по дозе, равный 0,5 Гр. В обзорах приводятся также некоторые работы (5 из сотен), в которых были зарегистрированы эффекты при дозах меньше 0,5 Гр. А. Н. Котеров дезавуирует эти работы тем, что в них использовались трансформированные клетки с большой исходной нестабильностью генома. К этому можно добавить, что в части из них мог реализоваться также эффект облучённой среды (см. 3.1). Кроме того, результаты этих работ могли быть искажены и другими факторами.

Рассмотрим, например, работу [63], которая цитируется как единственный отечественный пример индукции нестабильности генома при дозах меньше 0,5 Гр. В работе было показано снижение числа клеток (клетки HeLa рака шейки матки человека) в колониях после облучения в дозах 10, 20 и 40 сГр, но при этом размер колоний облучённых клеток был больше контрольных. При цитировании этой работы обращается внимание на первый факт (уменьшение числа клеток в колониях), но умалчивается о втором факте — увеличенном размере облучённых колоний. Во-первых, следует отметить, что само по себе снижение числа клеток в колонии — ещё не свидетельство нестабильности генома. Нужно доказать, что это снижение было обусловлено повышенной вероятностью гибели клеток, а не задержкой деления. Во-вторых, результаты этой работы внутренне противоречивы: с уменьшением числа клеток в колонии увеличивается её размер. В действительности для одного типа клеток соотношение между количеством клеток в колонии и её размером не обратное, а прямое: больше клеток — больше размер. Авторы объясняют больший размер колоний при меньшем количестве клеток «разрыхлённостью» колоний. Причина этой «разрыхлённости», очевидно, кроется в методике обработки колоний перед подсчётом в них клеток и определением размеров. Колонии клеток после 8–9 суток роста промывали водой, затем окрашивали и снова промывали. По-видимому, при промывке колоний гипотонической водой часть клеток разрушалась и/или откреплялась, причём, чем больше размер колоний, тем больший должен быть гидродинамический удар при промывке и, следовательно, больший процент клеток терялся. При этом пограничные клетки не откреплялись, поскольку представляют монослой, устойчивый к гидродинамическому удару, и контур колоний сохранялся. Результатом этого стало меньшее количество клеток в больших колониях. Таким образом, меньшее количество клеток в колониях облучённых клеток — артефакт, а увеличенный размер колоний облучённых клеток — реальный результат работы. Этот результат согласуется с данными другой работы, где было показано увеличение размеров колоний после облучения в дозах 10–20 сГр [64].

Таким образом, анализ одной из работ, цитируемых как доказательство индукции нестабильности генома при малых дозах, показал, что снижение числа клеток в облучённых колониях является не следствием облучения, а, скорее всего, привнесено методикой обработки колоний. Резюмируя изложенные выше соображения и факты, отметим два важных для нормирования малых доз вывода: 1) индуцированная радиацией нестабильность генома не является немишенным эффектом радиации и 2) она не проявляется

при дозах меньше 0,5 Гр и, следовательно, может не учитываться при нормировании стохастических эффектов малых доз радиации.

5. Репарация ДНК и элиминация мутантных клеток. Факторы, которые могут уменьшить объём мишени и увеличить эффективную дозу

5.1. Роль репарации ДНК в радиационном канцерогенезе

Основным стохастическим эффектом малых доз радиации является увеличение частоты злокачественных новообразований. В соответствии с теорией соматических мутаций, причиной возникновения опухолей являются мутации в ДНК соматических клеток, способных к делению [65, 66]. Причина мутаций — изменение (повреждение) ДНК. В настоящее время идентифицирован ряд повреждений ДНК, ответственных за определённые канцерогенные мутации. Так, окисление гуанина в 8-оксигуанин ответственно за мутации, приводящие к различным опухолям человека [67], вставки и делеции оснований — к раку толстой кишки и некоторым другим опухолям [68], ДР ДНК — к раку молочной железы и яичников [68].

Большая часть как спонтанных, так и возникающих при облучении повреждений ДНК устраняется системами репарации ДНК и снижает, соответственно, образование в клетках мутаций. По оценке [69], в клетке человека репарируются около 10^4 спонтанных повреждений ДНК в сутки. В клетках эукариот известно несколько главных систем репарации, специфичных для определённого типа повреждений [68, 70]:

- 1) репарация одонитевых разрывов ДНК;
- 2) репарация участков с несоответствующим спариванием оснований (mismatch repair — MMR);
- 3) эксцизионная репарация нуклеотидов (nucleotide excision repair — NER);
- 4) эксцизионная репарация оснований (base excision repair — BER);
- 5) гомологичная рекомбинационная репарация (homologous recombinational repair — HR);
- 6) репарация, соединяющая не гомологичные концы нитей ДНК (non-homologous end joining — NHEJ).

Два последних типа репарации устраняют ДР ДНК. При действии радиации возникают те же типы повреждений ДНК, что и спонтанно, но с увеличенной вероятности образования ДР ДНК, обусловленным кластерным распределением ионизаций и АФК при поглощении кванта ДНК и прилегающей к ней водой.

При прохождении трека через ДНК повышена вероятность одновременного возникновения повреждений в двух нитях ДНК, что приводит к прямому ДР ДНК (совпадение одностранных разрывов в двух нитях), или он возникает в процессе репарации при эксцизии повреждений и перекрытии брешей. В связи с увеличением вероятности образования ДР ДНК при облучении возрастает роль репарации именно этих повреждений в снижении эффекта радиации. ДР ДНК, возникающие в G_0 , G_1 и ранней S фазах клеточного цикла, репарируются NHEJ, а ДР, возникающие в клетках, находящихся в поздней S и G_2 фазах, репарируются HR системой [71]. HR система репарирует ДР безошибочно, в то время как при восстановлении непрерывности генома системой NHEJ возникают ошибки. Как образно отмечено в обзоре [71], восстановление ДР системой NHEJ оставляет в ДНК «информационный шрам». Таким образом, NHEJ репарация предотвращает разрыв хромосомы, грозящей потерей клеткой тысяч генов и гибелью, но создаёт при этом в ДНК участок, являющийся источником мутаций.

Поскольку большая часть стволовых клеток обновляющихся клеточных популяций в организме (эпителий, кровь) находится в фазе G_0 и лишь очень малая их часть в любой момент времени пролиферирует, то ДР ДНК в стволовых клетках должны устраняться системой NHEJ, которая сама генерирует мутации. Часть возникающих в результате репарации ДР повреждений ДНК устраняется другими системами репарации, а другая часть увеличивает выход мутаций. Дефекты в различных системах репарации существенно увеличивают спонтанный и индуцированный канцерогенез у животных и человека [68], что свидетельствует о значительном снижении за счет репарации повреждений ДНК и трансформирующих клетки мутаций, несмотря на то, что одна из этих систем сама генерирует мутации.

Малые дозы радиации активируют как постоянно действующие в клетке системы репарации (конститутивные), так и могут запускать систему репарации, которая в норме не работает (индуцибельную). В работе [72] показано, что облучение опухолевых клеток человека в дозе 250 мГр за 4 ч до облучения 2 Гр примерно в два раза увеличивает скорость репарации тиминных гликолей, возникающих после облучения в дозе 2 Гр. После облучения клеток малыми дозами радиации (10–500 мГр) увеличивается скорость репарации также ДР ДНК. Это обусловлено тем, что ДР ДНК, возникающие при малых дозах радиации, активируют ещё одну систему репарации ДНК, главным элементом которой является poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) [73–75]. Эта система репарирует ДР ДНК, предотвращая разрывы хромосом, и является

причиной адаптивного ответа (снижения поражения клеток после предварительной малой дозы облучения) и гормезиса (малые дозы радиации уменьшают образование мутаций и опухолей ниже контрольного уровня). Благодаря активации индуцибельной системы репарации ДР ДНК, малые дозы радиации не только не увеличивают частоту неопластической трансформации клеток *in vitro*, но даже снижают её по сравнению с необлучёнными клетками [76]. По разным данным, предварительное облучение в малых дозах уменьшает выход мутаций, в том числе и трансформирующих мутаций, от последующих, больших в 2–4 раза доз радиации [77–79].

Таким образом, конститутивные и индуцибельные системы репарации ДНК устраняют большую часть повреждений ДНК, что приводит к уменьшению объёма мишени и существенному увеличению биологически эффективной дозы. Очевидно также, что стимуляция репарации малыми дозами радиации должна вызвать отклонение дозовой зависимости выхода мутаций от прямой линии, экстраполированной из области больших доз. Стимуляция репарации малыми дозами радиации может проявляться и в зависимости эффекта от интенсивности облучения, что будет рассмотрено отдельно.

5.2. Стимуляция противоопухолевого иммунитета и апоптоза малыми дозами радиации: активация элиминации трансформированных клеток и подавление роста опухолей

Иммунный надзор является одним из главных противоопухолевых факторов организма [53, 80, 81]. Показано, что трансформированные клетки экспрессируют на поверхности опухолевые антигены, которые распознаются Т-лимфоцитами и натуральными клетками-киллерами как чужие и трансформированные клетки и уничтожаются с участием макрофагов [81]. Регуляторную роль в этом процессе играют такие цитокины, как интерферон- γ и фактор некроза опухолей. В обзоре [82] приведены результаты опытов, показывающие, что при облучении животных в дозах 20–500 мГр увеличивается активность противоопухолевой защиты организма: возрастает количество и активность Т-лимфоцитов и макрофагов, а также продукция интерферона- γ и фактора некроза опухолей. Свидетельства активации противоопухолевой защиты подкрепляются прямыми данными подавления канцерогенеза и роста опухолей малыми дозами радиации [82–84]. Приведём некоторые примеры этих, в настоящее время уже многочисленных, экспериментов.

Малые дозы радиации подавляют рост опухолей, индуцированных большими дозами, и снижают частоту возникновения опухолей после облучения

в больших дозах. Однократное облучение мышей СВА/Н дозой 1 Гр увеличивало вероятность возникновения миелоидного лейкоза и приводило к существенному сокращению средней продолжительности жизни (СПЖ). Если же за сутки до 1 Гр мышей облучали в дозе 100 мГр, то СПЖ увеличивалась за счёт более медленного развития лейкоза [85]. При фракционированном облучении мышей C57BL/6J в дозе 1,75 Гр однократно в неделю в течение 4 нед доля мышей с лимфомами увеличивалась до 43,3 % через 6 мес. Если же большие дозы предварялись малыми (75 мГр) за 6 или 12 ч перед большой дозой, то доля мышей с лимфомами снижалась до 15 и 17 % соответственно [86]. Этот эффект малых доз радиации обусловлен активацией противоопухолевого иммунитета [82].

Облучение мышей за 24 ч до имплантации меланомы В16 и рака лёгких Льюис в дозе 75 мГр снижало размер опухолей в два раза, увеличивало продолжительность жизни мышей на 40 % и снижало на 40 % гибель мышей-опухоленосителей за 30 сут [87]. Эта доза снижала также в 4 раза метастазирование меланомы В16 в лёгкие [87]. Метастазирование опухоли в лёгкие и лимфоузлы подавлялось также после облучения крыс в дозе 200 мГр [88]. Метастазирование снижалось на 70 % по сравнению с контролем. При этом инфильтрация опухолей лимфоцитами увеличивалась в 9 раз, а количество цитотоксических Т-лимфоцитов в селезёнке — на 176 %.

Малая доза (75 мГр) увеличивала эффективность лучевой терапии подкожно перевитой карциномы лёгких Льюис (суммарная локальная доза 30 Гр, 3 раза по 5 Гр в неделю) [89]. При замене второй и третьей локальной дозы за каждую неделю общим облучением мышей в дозе 75 мГр и, соответственно, снижении суммарной дозы с 30 до 10,3 Гр подавление роста опухолей оказалось таким же, как при дозе 30 Гр.

Малые дозы стимулируют противоопухолевый иммунитет также и у человека. В работе [90] показано увеличение эффективности химиотерапии лимфомы Ходжкина в сочетании с облучением пациентов (полностью или только грудной клетки) дозами 0,1 Гр три раза в неделю или 0,15 Гр два раза в неделю. При воздействии малыми дозами радиации у пациентов увеличивался противоопухолевый иммунитет, а 9-летняя выживаемость возрастала до 84 % против 50 % без облучения.

Другим антиканцерогенным фактором малых доз облучения является стимуляция гибели клеток по типу апоптоза, что элиминирует клетки, потенциально несущие трансформирующие мутации. В одной из первых работ на эту тему была показана стимуляция апоптоза в крипах кишечника мышей при дозах от 10 мГр [91]. Максимум апоптозных клеток в крипах

отмечался через 3 ч, а затем их количество уменьшалось, по-видимому, за счёт их элиминации. Индукция апоптоза в другой быстро обновляющейся ткани — тимусе — была изучена в работе [82]. Показано увеличение доли апоптозных клеток в тимусе после облучения мышей в дозах 25–75 мГр. Максимум увеличения наблюдался через 1 ч после облучения, а через 12 ч доля апоптозных клеток снижалась до уровня ниже контрольного при дозах 50 и 75 мГр, что автор объясняет стимуляцией облучением элиминации апоптозных клеток.

Таким образом, установлено, что малые дозы радиации стимулируют противоопухолевый иммунитет и апоптоз, что приводит к повышению эффективности уничтожения трансформированных клеток в организме и, следовательно, к снижению вероятности образования опухолей. Активация иммунитета и апоптоза малыми дозами радиации проявляется также в подавлении роста и метастазирования уже существующих опухолей. В свете этих данных малые дозы радиации предстают как существенный антиканцерогенный фактор, что указывает на существенную переоценку стохастических эффектов малых доз радиации с помощью прямой экстраполяции эффектов больших доз.

6. Зависимость стохастических эффектов радиации от мощности дозы

Общие принципы влияния фактора интенсивности излучения на такие эффекты радиации, как хромосомные аберрации и репродуктивная гибель клеток, были сформулированы в классической монографии Ли [92]. Если эффект радиации обусловлен одиночным попаданием, то нет зависимости от мощности дозы. При двух и более ударных эффектах поражающее действие радиации возрастает с увеличением мощности дозы в определённом интервале, который определяется скоростью восстановления повреждений клеткой. Зависимость от мощности дозы начинается в этом случае при такой мощности, когда ко времени второго попадания в мишень в ней ещё не репарируются (или репарируются не полностью) последствия первого попадания. В монографии Ли эти положения иллюстрируются экспериментальным материалом. При действии редкоизирующего рентгеновского излучения нет зависимости от мощности дозы для хроматидных разрывов, образующихся в результате одного попадания. Для образования хроматидных и хромосомных обменов необходимо 2 разрыва и соответственно 2 попадания, и эти эффекты зависят от мощности дозы. Зависимость от мощности дозы наблюдается при мощностях больше 10–20 сГр/мин. В то же время при действии на клетки нейтронов, хроматидные обмены не зависят от мощ-

ности дозы во всём исследованном диапазоне, что, по-видимому, означает разрыв двух хроматид одним попаданием плотноионизирующего излучения.

Определение дозы, при которой происходит в среднем одно попадание в мишень с учетом скорости репарации повреждений, позволяет решить проблему мощности дозы в общем виде для указанных выше эффектов радиации. При дозах, равных и меньших дозы одного попадания, эти эффекты радиации вообще не должны зависеть от мощности дозы, поскольку при любой мощности произойдет только одно попадание в мишень. При дозах, больших пороговой, эффект будет увеличиваться при интенсивности излучения, превосходящей скорость репарации повреждений. Такие повреждения ДНК, как модифицированные основания и ОР ДНК репарируются быстро: время репарации половины окисленных оснований в клетках человека составляет 8 мин [93], ОР ДНК — 5 мин [94]. Полная репарация этих повреждений происходит за 36 мин [13]. При дозах, больших одного попадания, и мощности дозы, превосходящей скорость репарации, возрастает вероятность второго попадания в клетку, в которой ещё не ликвидированы последствия первого попадания и, следовательно, увеличивается вероятность образования ДР ДНК и эффектов, ими обусловленными. ДР ДНК репарируются медленно: около 24 ч [95] в клетках млекопитающих.

Поскольку ДР — это уже окончательное повреждение, то наличие или устранение конститутивной репарацией ДР от первого попадания в клетку при втором попадании не влияет на общий их выход и, следовательно, конститутивная репарация ДР не должна сказываться на зависимости радиационных эффектов от мощности дозы. Однако это справедливо только для покоящихся клеток (например, стволовых), если первое попадание не запускает их в деление. Такая ограниченность применения сформулированного выше вывода обусловлена тем, что две конститутивные системы репарации ДР не равнозначны и действуют они в разных фазах клеточного цикла (см. выше). NHEJ система, генерирующая мутации, функционирует в G_0 , G_1 и ранней S фазах цикла, а безошибочная система HR в поздней S и G_2 фазах. При большой мощности все попадания произойдут одновременно, и ДР будут репарироваться какой-то одной системой. Со снижением мощности дозы увеличивается время между попаданиями в одну клетку. За это время клетка может продвинуться по циклу, может быть стимулирована к делению от первого попадания или остановиться в продвижении по циклу (задержка). В результате эффективность (безошибочность) репарации первого и последующих

ДР может измениться и появиться эффект мощности дозы.

Направленность эффекта зависит от того, в какой фазе клеточного цикла произойдет второе попадание, и какая система его будет устранять. Если за время ко второму попаданию клетка перейдет из G_0 , G_1 и ранней S к поздней S и G_2 , то при такой мощности дозы эффект будет меньше, чем при большей мощности. При обратном переходе клетки по циклу зависимость эффекта от мощности дозы будет обратной. Хорошо известно, что ионизирующая радиация влияет на продвижение клеток по циклу. Дозы больше 500 мГр вызывают значимую остановку продвижения по циклу [96], обусловленную активацией ДР ДНК генов, контролирующих прохождение клеточного цикла [55]. В то же время меньшие дозы (10–50 мГр) могут стимулировать пролиферацию клеток [64, 97]. Следовательно, знак эффекта мощности дозы будет зависеть также от дозы.

Индукцибельная репарация ДР, стимулируемая малыми дозами радиации, — дополнительный фактор зависимости клеточных радиационных эффектов от мощности дозы. По данным, приведенным в обзоре [75], репарация активируется через 3 ч после малой дозы, и эта активация сохраняется около 2 сут. Поэтому, если второе попадание произойдет в этом временном интервале, то возникшие от него ДР будут репарированы с большей вероятностью, чем от первого.

Наложение на клеточные эффекты малых доз радиации такой организменной реакции, как стимуляция иммунитета, ещё более усложняет зависимость образования трансформирующих клетку мутаций в организме от интенсивности излучения. Во-первых, сама стимуляция иммунитета зависит от мощности дозы. Показано, что рентгеновское облучение мышей в дозах 77–106 мГр достоверно стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов при мощности дозы 12,7 мГр/мин и меньше, но эти дозы неэффективны при мощности 200 мГр/мин [97]. В обзоре [97] приводится большое количество экспериментальных данных, показывающих изменения рецепторов на поверхности клеток, концентрации сигнальных молекул в клетках и цитокинов в крови после воздействия малых доз радиации. При дозе 75 мГр эти изменения в тканях являются массовыми, поскольку не только достоверно регистрируются, но и могут достигать 300 % от уровня контроля. Максимум изменений наблюдается через 12–24 ч после облучения, и к 48 ч большинство показателей возвращается к уровню контроля. Массовый характер и кинетика изменений в тканях показывает, что попадание должно произойти в большинстве клеток организма в течение около 1 ч. Это, по-видимому, нижний предел мощности дозы, ниже

которого стимуляция иммунитета будет снижаться и исчезать. Чем может быть обусловлен верхний предел мощности дозы для стимуляции иммунитета (200 мГр/мин), пока не ясно. Возможно, сигнал от клеток на генерализованную стимуляцию иммунитета должен быть не кратковременным, как при мощности дозы 200 мГр (меньше 30 с), а протяжённым во времени и нарастающим по интенсивности, что происходит при меньших мощностях дозы.

Таким образом, мощность дозы влияет на величину эффектов сложным образом, обусловленным репарацией повреждений ДНК, продвижением клеток по циклу между попаданиями и активацией противоопухолевого иммунитета.

7. Влияние малых доз ионизирующей радиации на канцерогенез: экспериментальные данные

Из приведенного выше обсуждения следует, что эффективность радиации в области малых доз должна быть существенно ниже предсказанной линейной экстраполяцией эффектов больших доз. Поскольку точный количественный учёт факторов, снижающих эффективность малых доз радиации, пока невозможен и, следовательно, не реальна теоретическая оценка пороговой дозы, то следует обратиться к экспериментам на животных, в которых исследовались стохастические эффекты малых доз радиации.

Некоторое представление о пороговой дозе и вкладе репарации ДР ДНК и иммунитета в величину пороговой дозы дают опыты на нормальных в отношении репарации ДНК и иммунитета мышцах и мышцах, дефектных по репарации ДР и к тому же иммунодефицитных [98, 99]. Было показано, что после облучения нормальных мышей в дозе 1 Гр частота возникновения лимфом не увеличивается. Для мышей, дефектных по репарации ДР и иммунитету, порог недействующей дозы снижается до 100 мГр. Эти опыты показывают, что репарация ДР и иммунитет могут снижать пороговую дозу на порядок. По-видимому, это — минимальная оценка вклада репарации ДР и иммунитета в величину пороговой дозы, поскольку мышей облучали однократно с большой мощностью дозы: 80 мГр/мин при дозах меньше 0,5 Гр и 0,5 Гр/мин для доз больше 0,5 Гр. В обоих случаях клетки получали пороговую дозу за 1–2 мин, а индуцибельная система репарации ДР начинает активироваться только через 3 ч и значимая часть ДР может реализоваться в микроядра и хромосомные aberrации без её участия. Кроме того, существуют данные, что иммунитет не активируется при мощности дозы 200 мГр/мин и больше, то есть в случае облучения нормальных мышей (мощность дозы 500 мГр/мин) вклад ак-

тивации иммунитета в величину пороговой дозы может быть минимальным.

В работе [100], выполненной на самках линии мышей, у которых к 17 мес жизни у 73 % животных развиваются опухоли молочной железы, облучение было фракционированным: 40 мГр 3 раза в неделю (через день) в течение 4 нед (суммарная доза 600 мГр за месяц). Облучение начинали в 8-месячном возрасте и к 17 месяцам доля животных с опухолями снижалась до 40 %. Если же облучение сочетали с ограничением диеты (до 70 % по калорийности), то доля мышей с опухолями падала до 16 %. В последнем варианте опыта 80 % опухолей, возникающих до этого срока, быстро регрессировали вследствие их инфильтрации большим количеством цитотоксических Т-лимфоцитов. Приведенные данные показывают антиканцерогенное действие дозы 600 мГр при фракционированном облучении, когда индуцибельная репарация ДР ДНК и стимуляция иммунитета могут существенно повлиять на регистрируемый эффект.

Рассмотренные выше работы выполнены на линиях мышей с генетическими дефектами, благодаря которым за время жизни у большей части животных возникает определённый тип опухолей: у более чем 90 % мышей — лимфома в линии, использованной в работах [98, 99] и у 70–80 % мышей — опухоль молочной железы [100]. Использование таких линий мышей позволяет ограничиться сотней мышей в варианте опыта для получения достоверного результата и не делать тотальный анализ трупов животных для выяснения причин смерти. Существуют в литературе и более трудоёмкие работы по радиационному канцерогенезу, выполненные на диких типах мышей. Так, в работе [9] был подведен итог многолетних исследований по индукции солидных опухолей у мышей малыми дозами радиации, которыми считали дозы 170 мГр или меньше для нейтронов и 320 мГр или меньше для рентгеновского излучения. Анализ данных показал, что в этом интервале доз радиации частота возникновения опухолей неотличима от таковой в контрольной (необлучённой) популяции. В работе [101] проведен мета-анализ 262 экспериментов на животных разных видов по влиянию малых доз радиации (разного качества) на канцерогенез с целью выявления доказательств радиационного гормезиса (снижения канцерогенеза). Авторы констатируют наличие гормезиса в некоторых опытах, однако воздерживаются от окончательного вывода, ссылаясь на малое количество данных с дозами 0,1 Гр и меньше, а также на недостаточное количество животных в группах для надёжной регистрации эффекта. В одной из итоговых таблиц (4) приводятся данные разных авторов по воздействию дозы 250 мГр на канцерогенез. Частота большей части типов опухолей снижается после этой

дозы, а для некоторых типов опухолей (в основном, лейкозов) частота увеличивается.

Рассмотрим данные работы [102], которая цитируется в обзоре [101], как пример увеличения частоты лейкозов при дозе 250 мГр. Она выполнена на мышах линии RF/Un, для которой характерен большой уровень спонтанного канцерогенеза: в контроле опухоли обнаружены у 66 % животных. В контрольной группе было 554 мыши, при дозах от 250 до 1000 мГр — в группах по 95 мышей. В контроле миелоидный лейкоз обнаружен у 3 ± 1 % мышей, тимусный лейкоз у 10 ± 1 %. После редкоизирующего облучения в дозе 250 мГр: 3 ± 2 и 16 ± 4 % соответственно. Это (10–16) малодостоверное из-за величины ошибок среднего, увеличение авторы этой работы, а вслед за ними и авторы анализа [101], принимают за факт действительного увеличения частоты лейкозов при дозе 250 мГр. При этом упускается из виду, что в той же таблице приведен результат облучения в дозе 500 мГр, при котором никакого изменения частоты лейкозов по сравнению с контролем вообще нет: 3 ± 2 % миелоидный лейкоз и 10 ± 3 % тимусный лейкоз. Очевидно, что вывод об увеличении частоты лейкозов при дозе 250 мГр недостоверен из-за малого количества животных и ошибок.

Авторы анализа [101] включили в рассмотрение заведомо недостоверный результат, полученный к тому же на линии мышей, по-видимому, дефектных по репарации ДНК или иммунитету. Следовательно, недостатком проведенного в работе [101] анализа является то, что авторы не провели предварительного отбора данных. Необходимо было исключить из анализа недостоверные результаты, а также эксперименты, проведенные на породах и линиях животных, дефектных по репарации ДНК, иммунитету, апоптозу, т.е. характеризующихся высоким спонтанным уровнем канцерогенеза. Кажется также неоправданным включение в анализ работ по канцерогенезу при внутриутробном облучении [103], когда происходят многократные деления всех клеток, в том числе и несущих трансформирующие мутации, а собственной иммунной системы ещё нет. Возможно, при таком подходе результаты мета-анализа [101] были бы более показательными.

Таким образом, данные, полученные на животных, не дефектных по антиканцерогенной защите, показывают, что дозы редкоизирующего излучения до 300 мГр не оказывают значимого канцерогенного действия. При облучении в этом дозовом интервале и ниже может проявляться противоопухолевый эффект.

8. Выводы

Напомним основные положения LNT, которые уже приводились во введении: любая доза, сколько бы ни была она малой, увеличивает канцерогенный риск; риск на единицу дозы постоянен и не зависит от мощности дозы; риск аддитивен и увеличивается с дозой. Проведенный в работе анализ радиобиологических данных, показывает, что ни одно из этих трёх положений LNT им не соответствует. Эти данные позволили, однако, выделить основные положения, которые должны учитываться при оценке канцерогенного риска малых доз радиации.

1. Данные на клетках *in vitro* нельзя использовать для оценки канцерогенного риска вследствие возможности существенного вклада облучённой среды в регистрируемый эффект и отсутствия иммунного надзора за трансформированными клетками.

2. Нет доказательств эффекта свидетеля *in vivo*, т.е. увеличения эффективности поглощённой дозы за счёт передачи поглощённой энергии от клетки к клетке в организме.

3. Нестабильность генома не индуцируется дозами меньше 500 мГр в нормальных клетках.

4. Доказано существование несколько механизмов снижения эффективности поглощённой дозы: репарация ДНК, стимуляция репарации ДНК, апоптоза и иммунитета малыми дозами радиации.

6. Мощность дозы влияет на величину эффектов сложным образом, обусловленным репарацией повреждений ДНК, продвижением клеток по циклу между попаданиями и активацией противоопухолевого иммунитета.

7. Данные, полученные на животных, не дефектных по антиканцерогенной защите, показывают, что дозы редкоизирующего излучения до 300 мГр не оказывают канцерогенного действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2013, **58**, № 2, С. 5–21.
2. Dauer L.T., Brooks A.L., Hoel D.G. et al. Review and evaluation of updated research on the health effects associated with low-dose ionising radiation. // Radiat. Prot. Dosimetry, 2010, **140**, No. 2, P. 103–136.
3. Muller H.J. Radiation and genetics. // Amer. Nat., 1930, **64**, P. 220–257.
4. Brues A.M. A critique of the linear theory of carcinogenesis: present data on human leukemogenesis by radiation indicate that a nonlinear relation is more probable. // Science, 1958, **128**, P. 693–699.

5. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. — М.: ALARA limited, 1994, 445 с.
6. Котеров А.Н. Малые дозы радиации: факты и мифы. Книга первая. Основные понятия и нестабильность генома. — М.: Изд-во ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2010, 283 с.
7. Петин В.Г., Пронкевич М.Д. Анализ действия малых доз ионизирующего излучения на онкозаболеваемость человека. // Радиация и риск, 2012, **21**, № 1, С. 38–56.
8. Auerbeck D. Does scientific evidence support a change from the LNT model for low-dose radiation risk extrapolation? // Health Phys., 2009, **97**, No. 5, P. 493–504.
9. Di Majo V., Rebessi S., Pazzaglia S. et al. Carcinogenesis in laboratory mice after low doses of ionizing radiation. // Radiat. Res., 2003, **159**, No. 1, P. 102–108.
10. Lacoste-Collin L., Jozan S., Cancès-Lauwers V. et al. Effect of continuous irradiation with a very low dose of gamma rays on life span and the immune system in SJL mice prone to B-cell lymphoma. // Radiat. Res., 2007, **168**, No. 6, 725–732.
11. Luckey T.D. Atomic bomb health benefits. // Dose–Response, 2008, **6**, No. 4, P. 369–382.
12. Mitchel R.E.J., Jackson J.S., McCann R.A. et al. Adaptive response modification of latency for radiation-induced myeloid leukemia in CBA/H mice. // Radiat. Res., 1999, **152**, No. 3, P. 273–279.
13. Pollycove M., Feinendegen L.E. Radiation-induced versus endogenous DNA damage: possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage. // Hum. Exp. Toxicol., 2003, **22**, No. 6, P. 290–306.
14. Prise K.M. New advances in radiation biology. // Occupat. Medicine, 2006, **56**, No. 3, P. 156–161.
15. Suzuki K., Yamashita S. Low-dose radiation exposure and carcinogenesis. // Jpn. J. Clin. Oncol., 2012, **42**, No. 7, P. 563–568.
16. Vaiserman A.M. Radiation hormesis: historical perspective and implications for low-dose cancer risk assessment. // Dose–Response, 2010, **8**, No. 2, P. 172–191.
17. Prasad K.N., Cole W.C., Haase G.M. Health risks of low dose ionizing radiation in humans: a review. // Exp. Biol. Med., 2004, **229**, No. 5, P. 378–382.
18. United Nations. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Sources and effects of ionizing radiation. Volume II. Annex D. Health effects due to radiation from Chernobyl accident. — United Nations. New York, 2011, P. 45 — 220.
19. Prasad K.N., Cole W.C., Haase G.M. Radiation protection in humans: extending the concept of as low as reasonably achievable (ALARA) from dose to biological damage. // Brit. J. Radiol., 2004, **77**, No. 914, P. 97–99.
20. ICRP Publication 60: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. // Annals of the ICRP 1991, 21(1–3).
21. Standards for protection against radiation—Nuclear Regulatory Commission. Final rule. Federal Register. 1991; 56:23360–474.
22. Biological effects of ionizing radiation BEIR V. National Academic Press: Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, Washington, DC, 1990.
23. Kuo S.S., Saad A.H., Koong A.C. et al. Potassium-channel activation in response to low doses of gamma-irradiation involves reactive oxygen intermediates in nonexcitatory cells. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, **90**, No. 3, P. 908–912.
24. Prasad K.N. Handbook of Radiobiology. 2nd ed. — Boca Raton, FL: CRC Press, 1995, 352 pp.
25. Rothkamm K., Lohbrich M. From the cover: evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, **100**, No. 9, P. 5057–5062.
26. Golfier S., Jost G., Pietsch H. et al. Dicentric chromosomes and γ -H2AX foci formation in lymphocytes of human blood samples exposed to a CT scanner: a direct comparison of dose response relationships. // Radiat. Prot. Dosimetry, 2009, **134**, No. 1, P. 55–61.
27. Mancuso M., Pasquali E., Leonardi S. et al. Oncogenic bystander radiation effects in patched heterozygous mouse cerebellum. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2008, **105**, No. 34, P. 12445–12450.
28. Grudzenskia S., Rathsa A., Conrada S. et al. Inducible response required for repair of low-dose radiation damage in human fibroblasts. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, **107**, No. 32, P. 14205–14210.
29. Neumaier T., Swenson J., Pham C. et al. Evidence for formation of DNA repair centers and dose-response nonlinearity in human cells. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, **109**, No. 2, P. 443–448.
30. Baure J., Izadi A., Suarez V. et al. Histone H2AX phosphorylation in response to changes in chromatin structure induced by altered osmolarity. // Mutagenesis, 2009, **24**, No. 2, P. 161–167.
31. de Feraudy S., Revet I., Bezrookove V. et al. A minority of foci or pan-nuclear apoptotic staining of γ H2AX in the S phase after UV damage contain DNA double-strand breaks. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, **107**, No. 15, P. 6870–6875.
32. Korystov Y.N., Shaposhnikova V.V., Korystova A.F. et al. Detection of reactive oxygen species induced by radiation in cells using the dichlorofluorescein assay. // Radiat. Res., 2007, **168**, No. 2, P. 226–232.

33. Wan X.S., Zhou Z., Kennedy A.R. Adaptation of the dichlorofluorescein assay for detection of radiation induced oxidative stress in cultured cells. // *Radiat. Res.*, 2003, **160**, No. 5, P. 622–630.
34. Wan X.S., Zhou Z., Ware J.H. et al. Standardization of a fluorometric assay for measuring oxidative stress in irradiated cells. // *Radiat. Res.*, 2005, **163**, No. 2, P. 232–240.
35. Korystov Y.N. About the role of extracellular radiation induced oxidants in cell oxidative stress at irradiation determined with the dichlorofluorescein assay. // *Radiat. Res.*, 2008, **170**, No. 3, P. 407–408.
36. Kumagai J., Nakama M., Miyazaki T. et al. Scavenging of long-lived radicals by (–)-epigallocatechin-3-O-gallate and simultaneous suppression of mutation in irradiated mammalian cells. // *Radiat. Phys. Chem.*, 2002, **64**, No. 4, P. 293–297.
37. Davies M.J., Fu S., Dean R.T. Protein hydroperoxides can give rise to reactive free radicals. // *Biochem. J.*, 1995, **305**, No. 2, P. 643–649.
38. Dean R.T., Gieseg S., Davies M.J. Reactive species and their accumulation on radical-damaged proteins. // *Trends Biochem. Sci.*, 1993, **18**, No. 11, P. 437–441.
39. Pattison D.I., Dean R.T., Davies M.J. Oxidation of DNA, proteins and lipids by DOPA, protein-bound DOPA, and related catechol(amine)s. // *Toxicology*, 2002, **177**, No. 1, P. 23–37.
40. Simpson J.A., Narita S., Gieseg S. et al. Long-lived reactive species on free-radical-damaged proteins. // *Biochem. J.*, 1992, **282**, No. 3, P. 621–624.
41. Bruskov V.I., Karp O.E., Garmash S.A. et al. Prolongation of oxidative stress by long-lived reactive protein species induced by X-ray radiation and their genotoxic action. // *Free Radical Res.*, 2012, **46**, No. 10, P. 1280–1290.
42. Котеров А.Н. Перспективы учета «эффекта свидетеля» при оценке радиационных рисков. // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности?* 2011, №1(5), С. 7–20.
43. Yang H., Asaad N., Held K.D. Medium-mediated intercellular communication is involved in bystander responses of X-ray irradiated normal human fibroblasts. // *Oncogene*. 2005, **24**, No. 12, P. 2096–2103.
44. Hu B., Wu L., Han W. et al. The time and spatial effects of bystander response in mammalian cells induced by low dose radiation. // *Carcinogenesis*, 2006, **27**, No. 2, P. 245–251.
45. Lyng F.M., Seymour C.B., Mothersill C. Oxidative stress in cells exposed to low levels of ionizing radiation. // *Biochem. Soc. Transact.*, 2001, **29**, No. 2, P. 350–353.
46. Morgan W.F. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects *in vitro*. // *Radiat. Res.*, 2003, **159**, No. 5, P. 567–580.
47. Shao C., Furusawa Y., Kobayashi Y. et al. Bystander effect induced by counted high-LET particles in confluent human fibroblasts: a mechanistic study. // *FASEB J.*, 2003, **17**, No. 11, P. 1422–1427.
48. Groesser T., Cooper B., Rydberg B. Lack of bystander effects from high-LET radiation for early cytogenetic end points. // *Radiat. Res.*, 2008, **170**, No. 6, P. 794–802.
49. Fournier C., Barberet P., Pouthier T. et al. No evidence for DNA and early cytogenetic damage in bystander cells after heavy-ion microirradiation at two facilities. // *Radiat. Res.*, 2009, **171**, No. 5, P. 530–540.
50. Sowa M.B., Goetz W., Baulch J.E. et al. Lack of evidence for low-LET radiation induced bystander response in normal human fibroblasts and colon carcinoma cells. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 2010, **86**, No. 2, P. 102–113.
51. Zhou H., Suzuki M., Geard C.R. et al. Effects of irradiated medium with or without cells on bystander cell responses. // *Mutat. Res.*, 2002, **499**, No. 2, P. 135–141.
52. Эйбус Л.Х., Кобыстов Ю.Н. Кислород в радиобиологии. — М.: Энергоатомиздат, 1984, 176 с.
53. Петров Р.В. Иммунология. — М.: Медицина, 1982, 368 с.
54. Coleman W.B., Tsongali G.J. Multiple mechanisms account for genomic instability and molecular mutation in neoplastic transformation. // *Clin. Chem.*, 1995, **41**, No. 5, P. 644–657.
55. Khanna K.K. Cancer risk and the ATM gene: a continuing debate. // *J. Nat. Cancer Inst.* 2000, **92**, No. 10, P. 795–802.
56. Truong L.N., Wu X. Prevention of DNA re-replication in eukaryotic cells. // *J. Mol. Cell Biol.*, 2011, **3**, No. 1, P. 13–22.
57. Dugan L.C., Bedford J.S. Are chromosomal instabilities induced by exposure of cultured normal human cells to low- or high-LET radiation? // *Radiat. Res.*, 2003, **159**, No. 3, P. 301–311.
58. Koterov A.N. Genomic instability at exposure of low dose radiation with low LET. Mythical mechanism of unproved carcinogenic effects. // *Int. J. Low Radiation (Paris)*, 2005, **1**, No. 4, P. 376–451.
59. Котеров А.Н. Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне *in utero* // *Радиац. биология. Радиоэкология*, 2006, **46**, № 5, С. 585–596.
60. Котеров А.Н. Радиационно-индуцированная нестабильность генома при действии малых доз радиации в научных публикациях и в документах международных организаций последних лет. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2009, **54**, № 4, С. 5–13.
61. Котеров А.Н. История мифа о нестабильности генома при малых дозах радиации. Научная точка,

- вероятно, поставлена. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2014, **59**, № 1, С. 5–19.
62. *Котеров А.Н.* Новые факты об отсутствии индукции нестабильности генома при малых дозах радиации с низкой ЛПЭ и соответствующие выводы о пороге эффекта в сообщении НКДАР-2012 (письмо в редакцию). // Радиационная биология. Радиоэкология, 2014, **54**, № 3, С. 309–312.
 63. *Альферович А.Л., Готлиб В.Я., Пелевина И.И.* Изменение пролиферативной активности клеток при действии радиации в малых дозах. // Изв. РАН. Сер. Биология, 1995, № 1, С. 15–18.
 64. *Korystov Y.N., Eliseeva N.A., Kublik L.N. et al.* The effect of low-dose irradiation on proliferation of mammalian cells *in vitro*. // Radiat. Res., 1996, **146**, No 3, P. 329–332.
 65. *Fialkov P.J.* Clonal origin of human tumors. // Biochim. Biophys. Acta, 1976, **458**, No. 3, P. 283–321.
 66. *Trosko J.E., Chang C.C.* The role of mutagenesis in carcinogenesis. // Photochem. Photobiol. Rev., 1978, **3**, No. 1, P. 135–168.
 67. *Bruner S.D., Norman D.P., Verdine G.L.* Structural basis for recognition and repair of the endogenous mutagen 8-oxoguanine in DNA. // Nature, 2000, **403**, No. 6772, P. 859–866.
 68. *Fleck O., Nielsen O.* DNA repair. // J. Cell Sci., 2004, **117**, No. 4, P. 515–517.
 69. *Lindahl T.* Instability and decay of the primary structure of DNA. // Nature, 1993, **362**, No. 6422, P. 709–715.
 70. *Fortini P., Dogliotti E.* Base damage and single-strand break repair: mechanisms and functional significance of short- and long-patch repair subpathways. // DNA Repair, 2007, **6**, No. 4, P. 398–409.
 71. *Lieber M.R.* The mechanism of human nonhomologous DNA end joining. // J. Biol. Chem., 2008, **283**, No. 1, P. 1–5.
 72. *Le X.C., Xing J.Z., Lee J. et al.* Inducible repair of thymine glycol detected by an ultra sensitive assay for DNA damage. // Science, 1998, **280**, No. 5366, P.1066–1069.
 73. *Shadley J.D., Afzal V., Wolff. S.* Characterization of the adaptive response to ionizing radiation induced by low doses of X rays to human lymphocytes. // Radiat. Res., 1987, **111**, No. 3, P. 511–517.
 74. *Wiencke J.K., Afzal V., Olivieri G. et al.* Evidence that the [3H] thymidine-induced adaptive response of human lymphocytes to subsequent doses of X-rays involves the induction of a chromosomal repair mechanism. // Mutagenesis, 1986, **1**, No. 5, P. 375–380.
 75. *Wolf S.* The adaptive response in radiobiology: evolving insights and implications. // Environ. Health Persp., 1998, **106**, No. 5, P. 277–283.
 76. *Redpath J.L.* Radiation induced neoplastic transformation *in vitro*: evident for a protective effect at low doses of low LET radiation. // Cancer Metastasis Rev. 2004, **23**, No. 3–4, P. 333–339.
 77. *Azzam E.I., Raaohorst G.P., Mitchel R.E.J.* Radiation-induced adaptive response for protection against micronucleus formation and neoplastic transformation in C3H 10t_{1/2} mouse embryo cells. // Radiat. Res., 1994, **138**, No. 1s, P. S28–S31.
 78. *Rigaud O., Papadopoulou D., Moustacchi E.* Decreased deletion mutation in radioadapted human lymphoblasts. // Radiat. Res., 1993, **133**, No. 1, P. 94–101.
 79. *Zhou P.K., Liu X.Y., Sun W.Z. et al.* Cultured mouse SR-1 cells exposed to low dose of y-rays become less susceptible to the induction of mutagenesis by radiation as well as bleomycin. // Mutagenesis, 1993, **8**, No. 2, P. 109–111.
 80. *Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H. et al.* Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. // Nature Immunol., 2002, **3**, No. 11, P. 991–998.
 81. *Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J.* Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. // Science, 2011, **331**, No. 6034, P. 1565 – 1570.
 82. *Liu S.Z.* Nonlinear dose-response relationship in the immune system following exposure to ionizing radiation: mechanisms and implications. // Nonlinearity Biol. Toxicol. Med., 2003, **1**, No. 1, P. 71–92.
 83. *Liu S.Z.* Biological effects of low level exposures to ionizing radiation: Theory and practice. // Hum. Exp. Toxicol., 2010, **29**, No. 4, P. 275–281.
 84. *Pollycove M.* Radiobiological basis of low-dose irradiation in prevention and therapy of cancer. // Dose–Response, 2007, **5**, No. 1, P. 26–38.
 85. *Mitchel R.E.J.* Low doses of radiation reduce risk *in vivo*. // Dose–Response, 2007, **5**, No. 1, P. 1–10.
 86. *Li X.Y., Li X.J., He R.H. et al.* Influence of low dose radiation on the carcinogenic effect of high dose radiation. // Chin. J. Radiol. Med. Protect., 2003, **23**, No. 2, P. 411–413. (in Chinese).
 87. *Liu S.Z.* Cancer control related to stimulation of immunity by low-dose radiation. // Dose–Response, 2007, **5**, No. 1, P. 39–47.
 88. *Hashimoto S., Shirato H., Hosokawa M. et al.* The suppression of metastases and the change in host immune response after low-dose total-body irradiation in tumor-bearing rats. // Radiat. Res., 1999, **151**, No. 6, P. 717–724.
 89. *Jin S.Z., Pan X.N., Wu N. et al.* Whole-body low dose irradiation promotes the efficacy of conventional radiotherapy for cancer and possible mechanisms. // Dose–Response, 2007, **5**, No. 4, P. 349–558.
 90. *Sakamoto K., Myogin M., Hosoi Y.* Fundamental and clinical studies on cancer control with total or upper

- half body irradiation. // *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, 1997, **9**, No. 1, P. 161–175.
91. *Potten C.S.* Extreme sensitivity of some intestinal crypt cells to X and γ -irradiation. // *Nature*, 1977, **269**, No. 5628, P. 518–521.
 92. *Лу Д.Е.* Действие радиации на живые клетки. — М: Госатомиздат, 1963, 288 с.
 93. *Jaruga P., Dizdaroglu M.* Repair of products of oxidative DNA base damage in human cells. // *Nucleic Acid Res.*, 1996, **24**, No. 8, P. 1389–1394.
 94. *Frankenberg-Schwager M.* Induction, repair and biological relevance of radiation-induced DNA lesions in eukaryotic cells. // *Radiat. Environ. Biophys.*, 1990, **29**, No. 4, P. 273–292.
 95. *Lobrich M., Rief N., Kuhne M. et al.* *In vivo* formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, **102**, No. 25, P. 8984–8989.
 96. *Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.* Радиобиология человека и животных. — М.: Высш. Шк., 2004, 549 с.
 97. *Liu S.Z.* On radiation hormesis expressed in the immune system. // *Crit. Rev. Toxicol.*, 2003, **33**, No. 3–4, P. 431–441.
 98. *Ishii-Ohba H., Kobayashi S., Nishimura M. et al.* Existence of a threshold-like dose for gamma-ray induction of thymic lymphomas and no susceptibility to radiation-induced solid tumors in SCID mice. // *Mutat. Res.*, 2007, **619**, No. 1–2, P. 124–133.
 99. *Tanooka H.* Threshold dose—response in radiation carcinogenesis: an approach from chronic beta-irradiation experiments and a review of non tumor doses. // *Int. J. Radiat. Biol.*, 2001, **77**, No. 5, P. 541–551.
 100. *Makinodan T.* Cellular and subcellular alteration in immune cells induced by chronic, intermittent exposure *in vivo* to very low dose of ionizing radiation (ldr) and its ameliorating effects on progression of autoimmune disease and mammary tumor growth. // In: *Low Dose Irradiation and Biological Defense Mechanisms*. Ed: *Sugahara T., Sagan L.A., Aoyama T.* — Amsterdam: Excerpta Medica, 1992, P. 233–237.
 101. *Crump K.S., Duport P., Jiang H. et al.* A meta-analysis of evidence for hormesis in animal radiation carcinogenesis, including a discussion of potential pitfalls in statistical analyses to detect hormesis. // *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev.*, 2012, **15**, No. 3, P. 210–231.
 102. *Upton A.C., Randolph M L., Conklin, J.W. et al.* Late effects of fast neutrons and gamma-rays in mice as influenced by the dose rate of irradiation: Induction of neoplasia. // *Radiat. Res.*, 1970, **41**, No. 3, P. 467–491.
 103. *Benjamin S.A., Lee A.C., Angleton G.M. et al.* Mortality in beagles irradiated during prenatal and postnatal development. II. Contribution of benign and malignant neoplasia. // *Radiat. Res.*, 1998, **150**, No. 3, P. 330–348.

Поступила: 09.10.2014

Принята к публикации: 05.02.2015