

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Конопля, Е. Ф. Последствия Чернобыльской катастрофы в Республике Беларусь / Е. Ф. Конопля, И. В. Ролевич // Национальный доклад. — Минск, 1996.
2. Париков, Е. М. Патогенез радиационно-индуцированного рака ЩЖ у детей, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / Е. М. Паршков // Международный журнал радиационной медицины. — 1999. — Vol. 3, № 4. — С. 67–75.
3. Москалев, Ю. И. Щитовидная железа / Ю. И. Москалев // Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений / Ю. Москалев. — М.: Медицина, 1991. — С. 315–326.
4. Эпидемиология / Е. П. Демидчик [и др.] // Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на ЧАЭС) / Е. П. Демидчик [и др.]. — М.: Медицина, 1996. — Гл. 4. — С. 53–78.
5. Цыб, А. Ф. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС / А. Ф. Цыб // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 1998. — № 1. — С. 18–23.
6. Katayama, S. Radiation-associated thyrotoxicosis / S. Katayama, K. Shimaoko, G. Osman // Surg. Oncol. — 1986. — Vol. 33, № 2. — P. 84–87.
7. Thyroid hyper function after exposure to fallout from a hydrogen bomb / P. Larsen [et al.] // JAMA. — 1982. — Vol. 247. — P. 1571–1575.
8. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age / A. Belfiore [et al.] // Acta Endocrinol. — 1989. — Vol. 121. — P. 197–202.
9. Drexhage, H. A. The spectrum of thyroid autoimmune diseases: pathogenetic mechanisms / H. A. Drexhage // Thyroid International. — 1994. — № 4. — P. 16.
10. Autoimmune thyroiditis / R. Volpe [et al.] // In: Thyroid function and disease. — 1989. — P. 191–207.
11. Радиационно-индуцированный патоморфоз эндемического зоба у детей и подростков в очаге йодного дефицита (начальные проявления отдаленных последствий Чернобыльской катастрофы) / Э.П. Касаткина [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 1995. — Т. 41, № 3. — С. 17–23.
12. Клиническое значение анти tireоидных антител в крови детей в условиях хронического облучения малыми дозами ионизирующей радиации / Э. П. Касаткина [и др.] // Тезисы докладов 3 Всероссийского съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 244.
13. High frequency of anti-thyroid auto-antibodies in Russian children 6–10 years after Chernobyl disaster. / Kasatkina E. [et al.] // In: Clinical Aspects of Autoimmune Thyroid Disease and Related Disorders / A Satellite Symposium of the 4th European Congress of Endocrinology, Granada, Spain, 7–8 may. 1998 y. — Poster № 79.

Поступила 17.03.2008

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 577.393.599

ВРЕМЯ СМЕНЫ ПАРАДИГМ В РАДИОБИОЛОГИИ

И. К. Коломийцева¹, А. И. Грицук², О. С. Логвинович²

¹Институт биофизики клетки РАН, Пущино, РФ

²Гомельский государственный медицинский университет

В обзоре проанализированы основные радиобиологические концепции, рассмотрены некоторые особенности действия малых доз радиации на организм. Показана неправомерность переноса представлений о действии радиации в высоких дозах на область малых доз. Обсуждаются пути решения проблем радиобиологии малых доз.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, парадигмы радиобиологии, малые дозы, доза-эффект.

IT IS TIME TO CHANGE THE PARADIGMS IN RADIOBIOLOGY

I. K. Kolomytseva¹, A. I. Gritsuk², O. S. Logvinovich²

¹Institute of Cellular Biophysics of RAS, Puschino, Russia

²Gomel State Medical University

In the review there are main radiobiological concepts analyzed, and some details of low radiation action on the organism discussed. The transfer of high-dose radiation mechanisms of action on the low-dose radiation is seemed to be incorrect. The ways of low-dose radiobiology problems are discussed.

Key words: ionizing radiation, paradigms in radiobiology, low-dose, dose-effect.

Современное общество находится на границе уже случившихся глобальных ядерных катастроф и угрозы предстоящих. XX век прошел под знаком борьбы против ядерного оружия и анализа резкого повышения радиа-

ционного фона на планете за счет ядерных взрывов и развития ядерной энергетики. Современная политическая ситуация сохраняет угрозу локальных ядерных конфликтов и возможных терактов, а использование «мирного

атома» вызывает серьезные опасения по поводу загрязнения окружающей среды.

В оценках вредоносных техногенных воздействий биосферы ионизирующая радиация занимает далеко не первое место. Однако чрезвычайные сложности в технологиях извлечения и астрономическая длительность времени распада радионуклидов, а также малая изученность эффектов хронического воздействия ионизирующих излучений на биоту заставляет с особым вниманием относиться к исследованиям биологических эффектов хронического воздействия малых доз ионизирующей радиации. Какие концепции для оценки и прогнозирования биологических эффектов ионизирующей радиации от радионуклидов окружающей среды и технических источников предлагает современная наука?

Радиобиология — научная дисциплина о действии ионизирующего излучения на живые организмы в настоящее время переживает второе рождение [1–3]. Фундаментальной задачей радиобиологии является вскрытие общих закономерностей биологического ответа на ионизирующее воздействие для управления лучевыми реакциями организма. Для решения этой задачи нужно, прежде всего, объяснить основной радиобиологический парадокс — несоответствие малого количества энергии, заключенной в излучении, с огромным повреждающим эффектом. Суть его состоит в том, что ионизирующая радиация наносит «энергетический удар» на атомарном и молекулярном уровнях, в результате которого образуются энергетически измененные атомы и молекулы (ионы, свободные радикалы, возбужденные атомы и молекулы), активно взаимодействующие с окружающим веществом.

В качестве основополагающих теорий в современной радиобиологии существуют принцип попадания и теория мишени. Попаданием называется прохождение ионизирующей частицы через мишень, сопровождающееся ионизацией [4]. В принципе попадания отражен дискретный характер взаимодействия излучения с веществом. Специфика биологического объекта не играет роли. Мишень — это биологическая структура, ионизация в пределах которой приводит к биологическому эффекту. Если биологический эффект отчетливо связан с целостностью вещества (ДНК в вирусах, бактериальных клетках), результаты укладываются в рамки представлений о вероятности попадания ионизирующей частицы в вещество. Методологической основой теории мишени является представление об уникальной *структуре*, связанной с жизнедеятельностью и гибелью биологического объекта [5].

Исходя из принципов классической теории мишени, количество попаданий должно быть

прямо пропорциональным дозе излучения. Результаты повреждений биологических объектов описывают с помощью кривых «доза-эффект». Поэтому в определенном диапазоне доз число пораженных мишеней строго пропорционально дозе или числу попаданий, так как из общего количества мишеней поражается лишь небольшая их часть. С ростом дозы количество жизнеспособных единиц экспоненциально уменьшается. Для большинства клеток животных в линейных координатах кривые имеют S-образную форму. В этих случаях говорят о многоударном процессе, имея в виду, что для инактивации объекта необходимо не одно, а два и более попаданий в единственную мишень или поражение двух мишеней и более. Теория мишени позволяет интерпретировать закономерности гибели живых организмов при воздействии летальных доз радиации. Критической мишенью радиационного поражения клетки признается молекула ДНК. Теория мишени была успешно использована для определения размеров гена — чувствительного объема в клетке.

Лучевое поражение сопровождается изменениями метаболизма всех компонентов клетки: нуклеиновых кислот, белков, липидов, углеводов. Радиационная биохимия и молекулярная радиобиология накопили множество сведений о разнообразных изменениях метаболизма клеток и тканей во времени после облучения. Оказалось, что в грубом приближении все данные представляют картину волн, затухающих или усиливающихся по мере удаления от момента облучения [1, 6]. Таким образом, зависимости «доза-эффект» для нарушений метаболизма во многих временных точках решительно не монотонны, в отличие от таковых при лучевой гибели.

Даже у самых радиоустойчивых объектов обнаружена высочайшая (!) чувствительность биохимических реакций к действию малых доз ионизирующей радиации. Превышение природного радиационного фона в несколько раз уже вызывает биохимические изменения. В теоретическом плане в радиобиологии существует явная нестыковка результатов молекулярно-биологических, клеточных и организменных исследований. Важнейший инструмент радиобиологов, работающих на клеточном и организменном уровнях — монотонные зависимости «доза-эффект» — не может быть использован для анализа результатов молекулярно-биологических исследований. Кривые изменений биохимических параметров в зависимости от дозы имеют колебательный, немонотонный характер.

При рассмотрении этого несоответствия следует учесть, что вся методология радиобиологии в прошлом веке формировалась под

конкретную задачу: исследование эффектов ядерного взрыва, т. е. острого воздействия ионизирующей радиации в высоких дозах. Основная масса экспериментальных результатов была получена для выяснения закономерностей острого лучевого поражения, вызывающего гибель организмов. Немонотонность зависимостей «доза-эффект» биохимических показателей позволила ряду крупных радиобиологов прийти к представлению, что изменения метаболизма после облучения — это «эмоции клетки», не имеющие отношения к конечному радиобиологическому эффекту — ее гибели. В это же время возник интерес к тому, как будет влиять постоянное воздействие ионизирующей радиации с уровнем доз, превышающим привычный для биоты коридор природного радиационного фона, на «качество жизни» — ее молекулярно-биологические, биохимические и функциональные свойства. Ионизирующая радиация — природный, космический фактор, и все живое приспособлено к определенному размаху колебаний природного радиационного фона. В ряде радиобиологических центров были поставлены задачи исследования влияния хронического облучения на самые разнообразные объекты. Были построены сооружения, позволяющие облучать в течение всей жизни крупных млекопитающих. Фундаментальная радиобиология только формулировала свои задачи в области хронического влияния малых мощностей доз ионизирующей радиации и проводила начальные исследования. В это время реальные события поставили огромное количество людей в условия проживания в среде, загрязненной радионуклидами.

26 апреля 1986 произошла Чернобыльская катастрофа. Миллионы гражданского населения и сотни тысяч ликвидаторов на разные сроки оказались в условиях воздействия малых доз ионизирующих излучений.

Согласно НКДАР (научный комитет действия атомной радиации, 1983–2000 гг.), в медицинском аспекте малыми дозами радиации с низкой ЛПЭ (линейной передачей энергии) являются дозы, «не приводящие к видимым нарушениям жизнедеятельности». Их величина составляет до 0,2 Гр, или 20 рад (для сравнения при рентгенокопии кишечника можно получить до 50 рад). В программе по малым дозам радиации (Министерство энергетики США; DOE) и в документах BEIR (США) граница снижена до 0,1 Гр. Считается, что малые дозы радиации непосредственно не угрожают жизни биоты. В 30-километровой зоне Чернобыля условно доза облучения составляла примерно 10–30 рад в сутки. С позиций классиче-

ской радиобиологии для миллиона людей, попавших в регион загрязнения после Чернобыльской катастрофы, не ожидалось серьезного вреда здоровью, не обнаруживались симптомы, характерные для лучевой болезни человека. При эпидемиологических исследованиях не было монотонной зависимости отклонений биохимических и функциональных параметров от степени загрязнения территории, что с позиций классической радиобиологии свидетельствует об отсутствии радиационного эффекта. В связи с этим появились соображения, что плохое состояние здоровья на загрязненных территориях обусловлено действием других факторов: в основном радиофобией, плохим питанием, вредными привычками и др. [2]. Самим гражданам приписывались «рентные установки».

Однако последующие, теперь уже многолетние наблюдения за здоровьем ликвидаторов и населения загрязненных районов показали, что общая заболеваемость достоверно повышена [7, 8].

Таким образом, с позиций теории мишени ставились под сомнения сами факты ухудшения здоровья населения загрязненных радионуклидами территорий. Кризис теории мишени выразился в неспособности объяснить эффекты хронического воздействия малых доз ионизирующей радиации на клеточный метаболизм и здоровье человека. А между тем, в фундаментальной радиобиологии уже были разработаны принципы, пригодные для объяснения немонотонных зависимостей «время-эффект» и «доза-эффект» для метаболических и функциональных параметров клеток и тканей, изменения «качества жизни» и ряда других лучевых феноменов. Еще в 1970 и 1986 гг. член-корр. РАН А.М. Кузин, много лет возглавлявший в СССР радиобиологические исследования, опубликовал монографии, где были изложены новые методологические подходы к оценке действий ионизирующих излучений на биоту, названные А. М. Кузиным «структурно-метаболической теорией в радиобиологии» [9, 10]. Новым был взгляд на клетку как на *динамическую систему*, в которой идут взаимосвязанные процессы синтеза и распада структур и метаболитов, а сама клетка осуществляет диалектическое *единство структуры и метаболизма*. Неразрывное единство структуры и метаболизма является основной характеристикой живого организма. С этой точки зрения клетка — активная среда, в которой работает принцип обратной связи и осуществляется процесс самоорганизации. Представление об облученной клетке как о динамической системе, в которой повреждение наносится процессу жизнедеятельности, составляет методологическую основу

структурно-метаболической теории. В структурно-метаболической теории системы поддержания клеточного гомеостаза выступают как ведущие механизмы, определяющие течение лучевого поражения. Исследование процессов самоорганизации биологических объектов составляет предмет биофизики сложных систем и науки синергетики. Теория колебаний и, особенно, теория нелинейных колебаний, ее идеология и методология представляют собой одну из составляющих частей синергетики. Необходимым элементом автоколебательных систем является наличие положительной и отрицательной обратной связи — воздействие результатов какого-либо процесса на его протекание. Таким образом, структурно-метаболическая теория является проводником пропагандируемых синергетических подходов в радиобиологии [11]. Именно единство структуры и метаболизма, принципиально отличает живое от неживого и только исходя из этого единства можно понять все функции живого. Отрицательная обратная связь обеспечивает автоматическое поддержание на требуемом уровне регулируемых физико-химических характеристик системы. Положительная обратная связь приводит к тому, что ранее возникшее отклонение от стационарного состояния все более усиливается и прежде устойчивая система может стать неустойчивой. Многие скачкообразные и лавинные процессы — следствие влияния положительной обратной связи.

Обратные связи существуют в самых различных динамических системах — от простейших механических до биологических и общественных. Немонотонные зависимости «время-эффект» и «доза-эффект» с позиций структурно-метаболической теории объясняются на основе принципа обратной связи, осуществляемой в клетке системами поддержания клеточного гомеостаза. Живые системы обладают фундаментальным свойством отвечать на действие различных повреждающих факторов немонотонными изменениями метаболизма и функции за счет включения прямых и обратных связей для поддержания гомеостаза. Этот ответ при остром воздействии представляет собой затухающее по времени колебание величин метаболических и функциональных параметров относительно нормального значения [12]. В этих колебаниях можно выделить амплитуды и периоды колебаний. Изменение дозы облучения сопровождается изменением скорости развертывания метаболического ответа, изменением амплитуды и периода колебаний. Вследствие этого обстоятельства для некоторых временных точек зависимость «доза – эффект» становится немонотонной [13, 14].

Согласно теории мишени, кривые «доза – эффект» имеют монотонный характер. Этим классическая радиобиология объясняет правомерность экстраполяции эффектов больших доз в область малых доз. Однако гибель под воздействием малых доз, по сути дела, является гипотетической, расчетной величиной. В реальности же малые дозы вызывают немонотонный, изменяющий «качество жизни», функциональный, в том числе метаболический ответ, который может быть и не связан с ее продолжительностью.

Ведущие радиобиологи не раз указывали, что экстраполяция эффектов больших доз в область малых доз неправомерна. С позиций структурно-метаболической теории создается теоретическая база для прогнозирования эффектов хронического действия малых доз. Необходимо развитие нелинейной радиобиологии и молекулярной эпидемиологии, изучающих молекулярно-биологические, физиологические и популяционные эффекты хронического воздействия малых доз.

Развитие нелинейной радиобиологии позволит создать базу для прогнозирования эффектов хронического действия ионизирующих излучений на человека. Новые подходы к оценке хронического действия излучений, разработка методов математического анализа и моделирования могут возникнуть только на основе фактических материалов, их нельзя извлечь сразу, как кролика из шляпы фокусника. Таким образом, для развития нелинейной радиобиологии нужны серьезные усилия, в том числе материальные вложения в фундаментальную радиобиологию.

В 50–70 гг. государство активно заботилось о развитии фундаментальной радиобиологии. Был создан уникальный центр (например, в г. Пущине Московской области) на базе Института Биофизики АН СССР, где были построены установки для хронического облучения крупных млекопитающих в условиях нормального поддержания жизнедеятельности. В настоящее время этот центр, созданный и руководимый в течение многих лет А. М. Кузиным, вот уже более 5 лет законсервирован из-за отсутствия средств, из 15 сотрудников, ранее обслуживающих центр, осталось трое. Энтузиасты-исследователи из других институтов РАН много работают в области изучения механизмов хронического низкодозового воздействия ионизирующей радиации на биоту и человека. Важнейший и принципиально новый материал содержится в трудах сотрудников комплексной радиоэкологической экспедиции РАН, в работах сотрудников Института биохимической физики под руководством председателя научного совета РАН по проблеме ра-

диобиологии, проф. Е. Б. Бурлаковой. Эти данные формируют новые представления о биологической эффективности хронического воздействия излучений на человека и однозначно свидетельствуют о неправомерности экстраполяции эффектов больших доз ионизирующей радиации на область малых доз.

Развитие новых концепций важно для формирования взвешенных планов развития атомной энергетики и справедливой социальной политики по отношению к ликвидаторам Чернобыльской катастрофы и жителям загрязненных радионуклидами районов.

При оценке действия излучений на здоровье человека следует иметь в виду, что ионизирующая радиация — космогенный фактор среды обитания. Хорошо известно, что природный радиационный фон необходим для роста, развития и существования разнообразных живых существ, в том числе млекопитающих. Понимание радиобиологических закономерностей связано с проникновением в суть феномена жизни, связи живого и космоса. Есть немало загадок в эффектах ионизирующей радиации, в том числе положительное или отрицательное воздействие облученных биологических объектов на необлученные. Представляет безусловный интерес мысль, высказанная А. М. Кузиным в его последней записке к сотрудникам: «Жизнь, живое тело — это метаболизирующая система структур на молекулярном уровне, составляющих единое целое благодаря информации, непрерывно доставляемой вторичным, биогенным излучением, возникающим под влиянием атомной радиации природного радиоактивного фона космического и земного происхождения».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кудряшов, Ю. Б. Радиационная биофизика. Ионизирующие излучения / Ю. Б. Кудряшов. — М.: изд. Моск. ун-та, 2004. — 580 с.
2. Ярмоленко, С. П. Радиобиология человека и животных / С. П. Ярмоленко, А. А. Вайнсон. — М.: Высш. шк., 2004. — 550 с.
3. Mothersill, C. Low-dose radiation effects: Experimental hematology and the changing paradigm / C. Mothersill, C. Seymour // *Experimental Hematology*. — 2003. — № 31. — С. 437–445.
4. Ли, Д.Е. Действие радиации на живые клетки / Д. Е. Ли. — М.: Госатомиздат, 1966. — 288 с.
5. Тимофеев-Ресовский, Н. В. Применение принципа попадания в радиобиологии / Н. В. Тимофеев-Ресовский, В. И. Иванов, В. И. Корогодин. — М.: Атомиздат, 1968. — 228 с.
6. Гончаренко, Е. Н. Химическая защита от лучевого поражения / Е. Н. Гончаренко. — М.: изд. Моск. ун-та, 1985. — 248 с.
7. Национальный доклад «20 лет после Чернобыльской катастрофы: последствия в Республике Беларусь и их преодоление» / Комитет по проблемам последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС при Совете Министров Республики Беларусь; под ред. В. Е. Шевчука, В. Л. Гуравского. — 2006. — 112 с.
8. Vozianov, A. Health effects of Chernobyl accident, Eds / A. Vozianov, V. Bebesheko, D. Bayka. — Kyiv.: «DIA», 2003. — 508 с.
9. Кузин, А. М. Структурно-метаболическая гипотеза в радиобиологии / А. М. Кузин. — М.: Наука, 1970. — 170 с.
10. Кузин, А. М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии / А. М. Кузин. — М.: Наука, 1986. — 20 с.
11. Князева, Е. Н. Основания синергетики / Е. Н. Князева, С. П. Курдимов. — СПб.: Изд-во Алетей, 2002. — 31 с.
12. Степанова, С. И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации / С. И. Степанова. — М.: Наука, 1986. — 244 с.
13. Немонотонность метаболического ответа клеток и тканей млекопитающих на воздействие ионизирующей радиации / И. К. Коломийцев [и др.] // *Биофизика*. — 2002. — Т. 47, Вып. 6. — С. 1106–1115.
14. Kolomyitseva, I. K. Nonmonotonous changes in metabolic parameters of tissues and cells under action ionizing radiation on animals / I. K. Kolomyitseva, T. P. Markevich, L. N. Potekhina // *J. Biol. Physics*. — 1999. — № 25. — С. 325–338.
15. Бурлакова, Е. Б. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в малых дозах / Е. Б. Бурлакова, А. Н. Голощапов, Г. П. Жижина, А. А. Конрадов // *Радиационная биология. Радиозэкология*. — 1999. — Т. 39. — С. 26–34.

Поступила 18.04.2008

УДК 616-071

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (обзор литературы)

А. Л. Калинин¹, А. А. Литвин², Н. М. Тризна¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельская областная клиническая больница

Приведен краткий обзор принципов доказательной медицины и мета-анализа. Важным аспектом доказательной медицины является определение степени достоверности информации.

Количественное объединение данных различных клинических исследований с помощью мета-анализа позволяет получить результаты, которые невозможно получить из отдельных клинических исследований. Чтение и изучение систематических обзоров и результатов мета-анализа позволяет более эффективно ориентироваться в большом количестве публикуемых статей.

Ключевые слова: доказательная медицина, мета-анализ.