

## МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

УДК 614.876:616-008

### ЭФФЕКТ СВИДЕТЕЛЯ — ЕГО ОБЩЕБИОЛОГИЧЕСКОЕ И ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

(обзор литературы)

П.М. Морозик, С.Б. Мельнов

Международный государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова  
Республиканский научно-практический центр радиационной медицины  
и экологии человека

В последнее время значительно возрос интерес к феномену, известному как радиационно-индуцированный «байстэндер» эффект (РИБЭ). В основном это обусловлено большим количеством противоречий в самом явлении, и в первую очередь, в его необъяснимости основополагающими законами радиобиологии. Механизм РИБЭ до сих пор точно не известен. Его изучение поможет пролить свет на наши представления о механизмах действия низкоинтенсивных радиационных воздействий на организм человека, оценку риска и радиационную защиту, а также существенно приблизить нас к пониманию интимных механизмов взаимодействия «излучение-клетка».

Ключевые слова: байстэндер эффект (эффект свидетеля), действие радиации

### BYSTANDER EFFECT — ITS BIOLOGIC AND PRACTICAL SENSE

(literature review)

P.M. Morozik, S.B. Melnov

International State Ecology University behave of the name A.D. Sacharov  
Republican Research Centre of Radiation Medicine and Human Ecology

There is a recent upsurge of interest in the phenomenon known as radiation-induced bystander effect. This interest is due to controversies in this phenomenon, and first of all because it is unexplainable by the main laws of radiobiology. The mechanism of RIBE is not known yet. The study of it will help to understand mechanisms of radiation influence on human organism, evaluation of risks and radiation protection and to approach us to understanding interreaction «radiation — cell».

Key words: bystander effect, radiation influence

#### **Введение**

В течение долгого времени считалось, что биологические эффекты ионизирующего излучения в клетках млекопитающих являются прямым следствием репарируемого или нерепарируемого повреждения ДНК в облученных клетках. Классическая догма радиобиологии, вытекающая из теории мишени, постулирует, что генетические повреждения наблюдаются только в момент кратковременного поражения ядерной ДНК в результате прямого действия ионизирующей радиации либо короткоживущих радикалов, а биологические последствия

такого воздействия проявляются в одном — двух клеточных поколениях.

Однако в последнее время было описано большое количество явлений, которые не могут быть объяснены классической догмой, таких, например, как явление наследования «геномной нестабильности» в ряду клеточных поколений и, в частности, так называемый «байстэндер эффект» («bystander effect» — эффект свидетеля, эффект соседства).

Радиационно-индуцированный байстэндер эффект (РИБЭ) — это феномен, при котором клеточные повреждения (хро-

мосомные aberrации, апоптоз, микроядра, мутации и т.д.) фиксируются в необлученных клетках, находящихся рядом с облученными. Изучение РИБЭ имеет большое значение, так как благодаря ему могут быть существенно пересмотрены представления о механизмах действия низкоинтенсивных воздействий на организм человека и их роль в генезе соматической патологии.

Практическая значимость данного эффекта заключается в том, что детальное изучение РИБЭ позволит изменить значения уровней радиационного риска у лиц, подвергшихся или продолжающих подвергаться низкодозовым радиационным воздействиям профессионально или в результате аварии на ЧАЭС. Выявление природы внемишленных эффектов позволит накопить новые сведения о межклеточных взаимодействиях, механизмах передачи сигналов от клетки к клетке, разработать оптимальные методы радиационной терапии рака. Этот эффект может играть определяющую роль в отношении индуцирования нестахостических эффектов радиации и помочь объяснить отдаленные последствия радиационных воздействий на организм человека.

### **История изучения РИБЭ**

Считается, что впервые о РИБЭ сообщили Парсон и соавт. в 1954 году [41], которые показали, что у детей, подвергавшихся облучению селезенки при лечении лейкемии, наблюдалось повреждение костного мозга. Однако еще в 1940 году появились сведения о том, что инактивация клеток может быть как результатом ионизации в пределах данной клетки, так и ионизации ее окружения [12, 24]. Позднее было показано [22], что  $\alpha$ -частицы, проходящие рядом с хроматидой, так же как и проходящие через нее, обладают значительной способностью к формированию хроматидных и изохроматидных разрывов и хроматидных обменов.

В 1962 году было показано [46], что плазма крови крыс и овец, облученных в дозе 1,2—1,6 Гр, введенная интактным крысам, в значительно большей степени способствовала развитию опухолей, чем плазма от необлученных животных. В 1967 году Hollowell и Littlefield показали, что плазма пациентов, перенесших облучение, может вызывать хромосомные повреждения в культуре лим-

фоцитов [17]. В 1968 году они же показали [18], что плазма облученных в высоких дозах пациентов была способна индуцировать в необлученных лимфоцитах различные виды aberrаций, включая дицентрики, хроматидные и хромосомные разрывы. Эмерит и соавт. [14, 15] описали наличие радиационно-индуцированных кластогенных факторов в плазме пациентов, перенесших радиотерапию. Они предположили, что фактор имеет низкомолекулярный вес (1—10 кДа) и его секреция приводит к активации перекисного окисления липидов и окислительному стрессу [14]. Было также показано, что в плазме пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, анемией Фанкони, а также при отравлении асбестом тоже наблюдалась кластогенная активность [15].

Повторно повышенный интерес к изучению описываемого явления возник в 1992 году, когда впервые был показан индуцированный  $\alpha$ -частицами РИБЭ в клеточной культуре. При этом наблюдалась повышенная частота обменов между сестринскими хроматидами в 30% клеток культуры китайского хомячка, причем только около 0,1—1% клеточных ядер было облучено [38]. Этот эксперимент показал, что биологический эффект  $\alpha$ -частиц проявился в большем числе клеток, чем предполагалось согласно расчетам (при слабом потоке  $\alpha$ -частиц вероятность прохода трека частицы через клетку меньше единицы). Для объяснения этого предположили, что мишень для генетического повреждения гораздо больше клеточного ядра или самой клетки. Такой же результат был получен на фибробластах человека [13]. Позднее было показано, что в клетках-реципиентах при низкоинтенсивном облучении  $\alpha$ -частицами наблюдается и повышенная частота специфических генных мутаций [39, 52].

РИБЭ может индуцироваться не только  $\alpha$ -частицами. Было показано [29, 36, 37, 45], что облучение клеток в культуре или ткани очень малыми дозами (1 сГр—5 Гр)  $^{60}\text{Co}$  может также привести к секреции факторов, которые вызывают в необлученных клетках увеличение частоты клеточной гибели путем апоптоза или некроза, снижению колониеобразующей способности и индукции белков, участвующих в контроле клеточной гибели. Эти факторы, возможно, белковой природы, поскольку они тер-

молабильны и не теряют эффекта при замораживании и последующем размораживании [33]. Также при воздействии на облученные клетки ингибиторами синтеза белков РИБЭ не формируется [40].

### Механизм

Несмотря на то, что в последние несколько десятков лет достигнут большой прогресс в изучении феноменологии РИБЭ, механизм его до сих пор не известен. В литературе рассматриваются 2 возможных механизма его формирования: через межклеточные контакты (опосредуется действием белка *p53* и индуцируемого им *CDKN1A/p21* — белка, вовлеченного в контроль точек рестрикции клеточного цикла) [5, 6], а также через секрецию во внеклеточную среду специфических факторов (это могут быть цитокины или факторы, увеличивающие внутриклеточный уровень различных форм активного кислорода) [20, 25, 26, 28, 29, 40]. Также было показано, что первый механизм не обязателен для формирования РИБЭ [33].

Впервые доказательства *p53*-опосредованного механизма при РИБЭ были получены при исследовании клеток легочного эпителия крыс, облученных малыми дозами  $\alpha$ -частиц [16]. Роль межклеточных взаимодействий в этом сигнальном пути была показана позднее [5], при исследовании эффекта конфлюэнтности культуры первичных фибробластов человека после воздействия малых доз  $\alpha$ -частиц. После предварительной обработки клеток линданом, ингибитором межклеточных контактов, повышенный уровень экспрессии белков *p53* и *p21<sup>waf1</sup>* не наблюдался. Также отмечалось изменение экспрессии генов, контролирующих клеточный цикл, таких как *p34<sup>cdc2</sup>*, гена циклина В и *rad51*. При флуоресцентном анализе *in situ* клеток, в которых приблизительно 2% ядер было облучено малыми дозами  $\alpha$ -частиц, наблюдалось увеличение экспрессии *p21<sup>waf1</sup>* в одних клетках и снижение — в других. Эти результаты свидетельствуют в пользу того, что клеточный контакт является критическим моментом для развития повреждения.

Второй механизм РИБЭ опосредован факторами, экскретируемыми клетками. Этот механизм не зависит от межклеточных взаимодействий [33]. Было показано [26], что культуральная среда клеток, облученных низкими дозами  $\alpha$ -частиц, перенесенная не-

облученным клеткам, может индуцировать увеличение обменов между сестринскими хроматидами. Индуцирующие РИБЭ факторы непосредственно продуцируются только облученными клетками, с культур которых и собирается среда. В этих экспериментах РИБЭ наблюдался минимум через 24 часа после облучения. Факторы, индуцирующие РИБЭ в культуральной среде доноров, также вызывают увеличение внутриклеточного уровня кислородных радикалов, включая супероксид и гидроксил водорода, которые считаются критическими посредниками в развитии повреждения.

Эффект свидетеля не имеет линейной зависимости от дозы [13, 25, 38, 40] — он максимально индуцируется при воздействии очень малых доз, что предполагает наличие иницирующего механизма активации общего клеточного ответа на повреждение ядерной клеточной мишени. На диплоидных фибробластах человека, облученных  $\alpha$ -частицами, было показано участие долговременных *p53*-зависимых межклеточных контактов в трансдукции сигнала при его формировании [5, 6]. Также были выявлены и краткосрочные эффекты при переносе облученной  $\alpha$ -частицами культуральной среды, не содержащей клеток к интактным клеткам. Однако это, скорее всего, результат формирования свободных радикалов компонентами сыворотки [13]. Действие РИБЭ очень схоже с цитокин-опосредованными эффектами, которые также могут опосредоваться межклеточной передачей сигнала.

При воздействии сигнала, индуцирующего РИБЭ, в клетках могут наблюдаться такие процессы, как индукция апоптоза, геномная нестабильность, усиление клеточного роста либо нарастание частоты генных мутаций [8, 9, 27, 34; 45, 49], которые, как считалось ранее, могут наблюдаться только при прямом действии радиации. Обнаруживались также повреждения на уровне белков, связанные с РИБЭ и генерализованным стрессорным ответом [5, 6, 28, 29, 37].

Выраженный байстэндер эффект был показан на иммортализованной культуре кератиноцитов, у которых отсутствует белок *p53* [1—3, 30, 31]. С другой стороны, в раковых клетках кишечника SW40, имеющих *p53* дикого типа, формируется очень сильный РИБЭ, в то время как в раковых клетках простаты РС3, мутантных по

*p53*, — слабый или вообще отсутствующий. Вполне вероятно, что наличие аллели гена *p53* дикого типа облегчает передачу сигнала, а при его отсутствии сигнал передается альтернативным путем.

Существуют данные, свидетельствующие о генетической предетерминации биологического ответа на действие радиации. Так, например, генетически отличающиеся линии мышей отвечают на воздействие радиации по-разному [42]. Также в сравнительных радиобиологических исследованиях были обнаружены значительные колебания в радиочувствительности различных животных [37]. Параллельно с этим, на примере клеток уроэпителия человека были показаны [36] значительные колебания в секреции факторов, вызывающих эффект свидетеля, в клеточную среду. При этом, в клетках, облученных ионизирующей радиацией с низкими ЛПЭ, сигнал и ответ формируются независимо. Например, среда от облученных кератиноцитов может снизить колониобразующую способность реципиентов — фибробластов MSU 1.1 в 4 раза сильнее, чем колониобразующую способность самих кератиноцитов. Однако среда от облученных фибробластов не влияет на колониобразующую способность как кератиноцитов, так и самих фибробластов [34]. Таким образом, культура фибробластов отвечает на сигнал, но не может продуцировать его. В других экспериментах было показано, что среда клеток, мутантных по G6PD и не отвечающих снижением коло-

ниеобразующей способности на байстэндер сигнал, подавляет способность формировать колонии у других клеточных линий [31]. Таким образом, клетки могут продуцировать сигнал, но не обязательно на него отвечать. Кроме того, было показано, что один и тот же сигнал может вызывать различные эффекты в разных клеточных культурах.

Несмотря на то, что специфические факторы или сигналы, вызывающие РИБЭ, до сих пор не идентифицированы, было предположено, что в нем могут участвовать экстраклеточный сенсор повреждения TGF $\beta$ 1 [7] и фактор индукции апоптоза (AIF), секретируемый митохондриями в ответ на окислительный стресс [23]. Несмотря на то, что AIF действует внутриклеточно, он может активировать высвобождение дополнительных внеклеточных цитотоксических факторов в культуральную среду.

#### **Методы исследования байстэндер эффекта**

Существует три различных методических подхода для изучения РИБЭ, один из них реализуется с помощью  $\alpha$ -частиц, другой — с помощью микропучка заряженных частиц и третий — посредством  $\gamma$ -излучения.

Первый метод [38] — при данной методике вследствие особенностей низкоинтенсивного  $\alpha$ -излучения облучаются не все клетки, а только несколько, и исследуемый эффект обнаруживается в необлученных клетках, находящихся в окружении облученных (рис. 1).

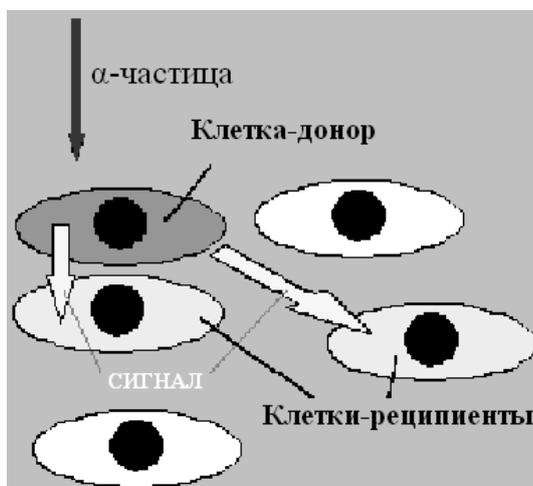


Рис. 1. Схема индукции РИБЭ  $\alpha$ -частицами.

Второй метод [43] позволяет изучить РИБЭ, индуцированный с помощью пучка заряженных частиц, проходящих через единичную клетку или часть клетки (рис. 2).

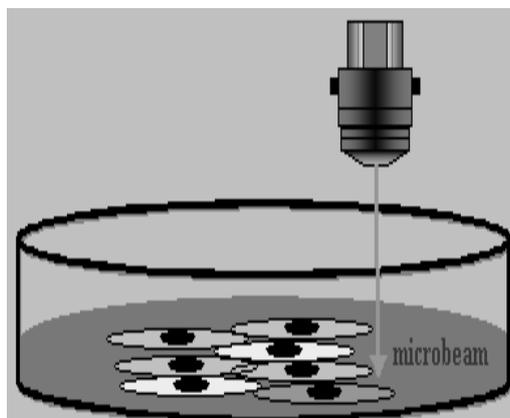


Рис. 2. Схема индукции РИБЭ микропучком.

Метод  $\gamma$ -излучения [34] — в этой методике РИБЭ изучается путем переноса питательной среды от облученных клеток необлученным (рис. 3). В таких экспериментах среда минимум через час после облучения

(после формирования фактора, вызывающего РИБЭ) фильтруется (диаметр пор —  $<0,2$  мкм) во избежание наличия в ней облученных клеток и переносится клеткам-реципиентам.

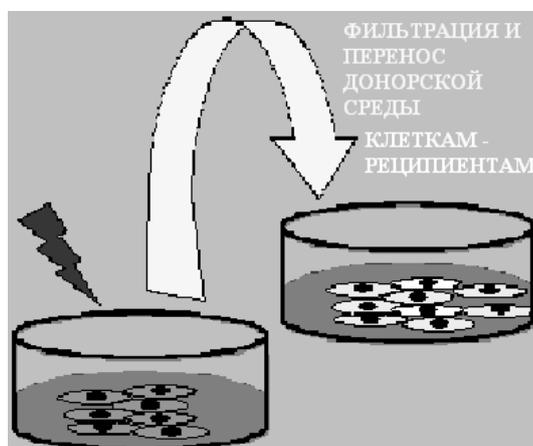


Рис. 3. Схема индукции РИБЭ  $\gamma$ -излучением.

В экспериментах по переносу среды от облученных клеток необлученным было показано значительное снижение колониобразующей способности нормальных и трансформированных клеток эпителия [34]. Облученные клетки секретируют в культуральную среду молекулы, способные поражать необлученные клетки при переносе к ним среды. Среда, облученная вне клеток, не давала никакого эффекта.

В более поздних экспериментах на клетках уроэпителия человека были показаны значительные колебания в секреции байстэндер фактора в окружающую среду [37]. Сигнал, вызывающий РИБЭ, зависит от количества клеток в культуре и длительности облучения и действует на необлученные клетки в течение приблизительно 60 часов после облучения. Эффект свидетеля был выявлен при дозах от  $0,25$  мГр и значительно не

увеличивался при их нарастании до 10 Гр. Через 48 часов после переноса среды наблюдалось большое количество апоптотических телец, что свидетельствует о том, что именно апоптоз может быть причиной клеточной гибели в этом случае. Кроме того, в экспериментах наблюдалось также увеличение частоты неопластической трансформации и уровня геномной нестабильности в необлученных клетках.

### ***РИБЭ и адаптивный ответ***

Адаптивный ответ, при котором клетки, облученные предварительно малыми дозами, обладают повышенной резистентностью к дальнейшему облучению более высокими дозами, также связан с РИБЭ. Так,  $\gamma$ -облучение клеток в дозе 2сГр за 6 часов до последующего облучения  $\alpha$ -частицами снижало РИБЭ в клетках-реципиентах на 50% [44]. Также было показано [19], что адаптивный эффект может быть индуцирован в необлученных клетках факторами, присутствующими в среде облученных малыми дозами  $\alpha$ -частиц клеточных культур.

Другим возможным механизмом адаптивного ответа в клетках-реципиентах РИБЭ является утрата функциональной активности контрольных точек клеточного цикла [19]. В результате у них наблюдается повышенная колониеобразующая способность. Природа отмеченных фактов до сих пор не ясна и нуждается в дальнейшем изучении.

### ***Значение РИБЭ in vivo***

РИБЭ не является исключительно явлением *in vitro*. Эксперименты по изучению РИБЭ *in vivo* начали проводиться еще в 1974 года. Так, было показано [11], что при накоплении  $\alpha$ -излучателей в печени китайского хомячка все клетки печени имеют одинаковый риск индукции хромосомных повреждений, даже если только маленькая часть всей клеточной популяции печени была облучена  $\alpha$ -частицами. Кроме того, при исследовании генетических эффектов в экспериментах с частичным облучением органов не отмечалось строгих границ поражения [21]. В экспериментах на крысах, при трансплантации облученных и необлученных цитогенетически маркированных клеток костного мозга самца самкам-реципиентам, в последующем поколении необлученных клеток наблюдалась хромосомная нестабильность [48]. При радиотерапии был показан цитотоксический

байстэндер эффект, индуцированный опухолевыми клетками, меченными 5-[125] йодо-2'-дезоксинуридином (125IUdR) [50]. При введении мышам линии *pude* смеси летально облученных и интактных клеток аденокарциномы наблюдалось значительное подавление роста интактных клеток. Учитывая, что размер пучка электронов, испускаемых при распаде 125I менее 0,5 мкм, наблюдаемый эффект является следствием РИБЭ между мечеными и немечеными клетками.

У людей также были описаны цитотоксические эффекты типа РИБЭ в солидных опухолях, находящихся на расстоянии от места облучения [35]. Такой эффект ведет к регрессии множества опухолей, так как предполагается, что ионизирующая радиация индуцирует освобождение цитокинов, что в свою очередь вызывает системный антиопухолевый эффект, сопровождающийся увеличением активности иммунной системы.

Проводилось большое количество экспериментов по введению радиоактивных материалов внутрь организма; при этом доза облучения лимитировалась определенным органом. Во всех подобных исследованиях опухоль возникала в месте локализации радиоактивного вещества [47]. Предполагается, что фактор, который секретируется и высвобождается в кровяное русло, имеет небольшое влияние на риск развития рака в других тканях. При остром облучении высвобождение фактора и вызываемое им повреждение может быть недолговременным, но сильным. При хроническом низкодозовом воздействии в кровяное русло выделяется очень небольшое количество таких факторов, что может и не вызвать клеточного повреждения вне облученного органа или ткани.

РИБЭ наблюдался в организме *in vivo* и при радиационном облучении части органа [21]. Например, облучение нижней части легких сопровождалось увеличением частоты микроядер в необлученной верхушке легкого. С другой стороны, облучение верхушки не привело к большому увеличению частоты хромосомных нарушений в необлученном основании легкого. Это указывает на то, что фактор передается от облученной части легких необлученной (защищенной) в направлении от нижней части легких к верхушке. Таким образом, эффект свидетеля может иметь важные биологические последствия в преде-

лах одного органа, и распространение вызывающих его факторов, по-видимому, играет определенную роль *in vivo* при индукции повреждений ткани большими дозами ионизирующей радиации.

### ***РИБЭ и оценка риска отдаленных генетических эффектов***

РИБЭ *in vivo* может иметь большое практическое значение в радиотерапии при расчете терапевтической дозы и при оценке риска возможных отдаленных побочных эффектов.

Существуют также свидетельства того, что он может быть ответственным за активацию генов, участвующих в репарации ДНК [4] и апоптозе [51]. Оба этих процесса могут снижать риск возникновения рака. Подчеркивалась и важность эффекта свидетеля для фракционной радиотерапии [32]. Культуральная среда клеток, получивших однократное облучение и облучавшихся фракционировано, обладала разным эффектом — более высокой цитотоксичностью при переносе облученная среда клеток, облученных многократно. Таким образом, очевидно, что в случае, если радиационно-поврежденная ткань отвечает целиком, при расчете дозы должна учитываться масса всей ткани, так как ответ на данное облучение не ограничивается прямо облученными клетками, а включает также и необлученные соседние клетки. Генерализованный ответ всей ткани на облучение также может способствовать формированию защиты от опухолевой прогрессии — было показано, что нормальные клетки и микроокружение угнетают экспрессию атипичного фенотипа генетически трансформированных клеток [7]. Таким образом, подход к моделированию зависимости доза-эффект при разноуровневых дозах облучения, основанный на числе пораженных клеток или даже на типе повреждения ДНК, может являться весьма неточным.

Учитывая, что в соматических клетках за счет эффекта свидетеля наблюдаются нарастающие хромосомные повреждения [43], мутации [49] и клеточные трансформации [44], было постулировано, что он увеличивает риск отдаленных радиационных генетических последствий, особенно при воздействии малых доз радиации [10]. В то же время на сегодняшний день в системе основных постулатов радиационной защиты существует явная неопределенность в отношении количественной и качественной

оценке эффектов именно малых доз, что в существенной степени обусловлено игнорированием ряда новых феноменов и, в частности, РИБЭ.

Эффект свидетеля в этом диапазоне имеет особое значение в приложении к экологической генетике и оценке мутагенных эффектов окружающей среды. При этом на первый план выдвигаются проблемы, касающиеся индивидуальных колебаний чувствительности к мутагенам и эффектов группового воздействия различных веществ и факторов, способных усиливать не прямые эффекты предшествовавших мутагенных воздействий.

РИБЭ создает определенные сложности и при оценке и моделировании разноуровневых доз радиационного облучения. Так, значение дозы при облучении малыми дозами  $\alpha$ -частиц, рентгеновского или  $\gamma$ -излучения может быть, конечно, не столь существенным, как при облучении высокими дозами. Но в то же время при действии малых доз реальный ответ на действие радиации при учете эффекта свидетеля может быть значительно выше, чем эффект, рассчитанный только по величине дозы. С другой стороны, клетка может и не продуцировать байстэндер сигнал или не отвечать на него. По-видимому, это является одной из причин того, что сегодня очень сложно предсказать биологический эффект доз низкоинтенсивного радиационного воздействия. Еще одна проблема заключается в том, что очень сложно (а часто и невозможно) различать эффекты прямого действия радиации и эффекта РИБЭ.

В постчернобыльский период, когда на имевшую ранее место сложную экологическую ситуацию наслаиваются дополнительные хронические мутагенные факторы, модифицирующие феномены, такие как РИБЭ эффект, начинают играть определяющую роль в их эффектах. На сегодняшний день целый ряд фактов, касающихся изменения состояния здоровья человека при проживании на загрязненных территориях, не укладываются в каноны классической радиобиологии и имеющиеся на сегодняшний день расчетные риски, что заставляет исследователей активно искать причины такого рода расхождений. Один из наиболее эффективных путей в этом случае и заключается в поиске и толковании новых, подчас парадоксальных явлений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Морозик П.М., Моссэ И.Б., Мазерсилл К., Сеймур К. Радиопротекторное действие меланина на НРV-G клетки // Сахаровские чтения 2004 года: экологические проблемы 21-го века. Материалы междунаучной конференции. 21—22 мая 2004г. — Мн., ОДО «Триолета» 2004. — С. 124—127.
2. Морозик П.М., Моссэ И.Б., Мазерсилл К., Сеймур К. Меланин уменьшает проявление «bystander» эффекта // «Генетика в 21-м веке: современное состояние и перспективы развития». М., 6—12 июня 2004. — Т.2. — С. 294.
3. Моссэ И.Б., Морозик П.М., Мазерсилл К., Сеймур К. Некоторые подходы к изучению механизмов «bystander» эффекта // Материалы 6-й Междунаучной конф. «Экология человека и природа». Москва-Плещ, 5—11 июля 2004. — Москва-Плещ 2004. — С. 123—125.
4. Amundson S.A., Do K.T., Meltzer P., Trent J., Bittner M., Fornace A.J. Jr. Stress genes induced by low dose gamma-irradiation // *Military Med.* — 2002. — Vol. 167. — P. 13—15.
5. Azzam E.I., de Toledo S.M., Gooding T., Little J.B. Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles // *Radiat Res.* — 1998. — Vol. 150. — P. 497—504.
6. Azzam E.I., de Toledo S.M., Waker A.J., Little J.B. High and low fluences of alpha-particles induce a G<sub>1</sub> checkpoint in human diploid fibroblasts // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 2623—2631.
7. Barcellos-Hoff M.H., Brooks A.L. Extracellular signaling through the microenvironment: a hypothesis relating carcinogenesis, bystander effects, and genomic instability // *Radiat Res.* — 2001. — Vol. 156(5Pt 2). — P. 618—627.
8. Bishayee A., Rao D.V., Howell R.W. Evidence for pronounced bystander effects caused by nonuniform distributions of radioactivity using a novel three-dimensional tissue culture model // *Radiat Res.* — 1999. — Vol. 152. — P. 88—97.
9. Bishayee A., Hill H.Z., Stein D., Rao D.V., Howell R.W. Free radical-initiated and gap junction-mediated bystander effect due to nonuniform distribution of incorporated radioactivity in a three-dimensional tissue culture model // *Radiat Res.* — 2001. — Vol. 155. — P. 335—344.
10. Brenner D.J., Little J.B., Sachs R.K. The bystander effect in radiation oncogenesis: II: A quantitative model // *Radiat Res.* — 2001. — Vol. 155. — P. 402—408.
11. Brooks A.L., Retherford J.C., McClellan R.O. Effect of <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub> particle number and size on the frequency and distribution of chromosome aberrations in the liver of the Chinese hamster // *Radiat Res.* — 1974. — Vol. 59. — P. 693—709.
12. Dale W.M. The effect of x-rays on enzymes // *Biochem J.* — 1940. — Vol. 34. — P. 1367.
13. Deshpande A., Goodwin E.H., Bailey S.M., Marrone B.L., Lehnert B.E. Alpha-particle induced sister chromatid exchange in normal human lung fibroblasts: evidence for an extranuclear target // *Radiat Res.* — 1996. — Vol. 145(3). — P. 260—267.
14. Emerit I. Reactive oxygen species, chromosome mutations and cancer. A possible role of clastogenic factors in carcinogenesis // *Free Radic. Biol. Med.* — 1994. — Vol. 16. — P. 985—991.
15. Emerit I., Artyunyan R., Oganessian N., Levy A., Cerniavsky L., Sakisian T., Pogosian A., Asrian K. Radiation-induced clastogenic factors; Anticlastogenic effect of Ginkgo biloba extract // *Free Radic Biol Med.* — 1995. — Vol. 18. — P. 985—991.
16. Hickman A.W., Jaramillo R.J., Lechner J.F., Johnson N.F. Alpha-particle-induced p53 protein expression in a rat lung epithelial cell strain // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 5797—5800.
17. Hollowell J.G., Littlefield L.G. Chromosome aberrations induced by plasma from irradiated patients // A brief report. *J S C Med Assoc.* — 1967. — Vol. 63. — P. 437—442.
18. Hollowell J.G., Littlefield L.G. Chromosome damage induced by plasma of X-rayed patient: An indirect effect of radiation // *Proc Soc Exp Biol Med.* — 1968. — Vol. 129. — Vol. 240—244.
19. Iyer R., Lehnert B.E. Effects of ionizing radiation in targeted and nontargeted cells // *Arch Biochem Biophys.* — 2000. — Vol. 376. — P. 14—25.
20. Iyer R., Lehnert B.E. Factors underlying the cell growth-related bystander responses to alpha particles // *Cancer Research.* — 2000. — Vol. 60(5). — P. 1290—1298.
21. Khan M.A., Hill R.P., Van Dyk J. Partial volume rat lung irradiation: an evaluation of early DNA damage // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 1998. — Vol. 40(2). — P. 467—476.
22. Kotval J.P., Gray L.H. Structural changes produced in microspores of *Tradescantia* by radiation // *J Genetics.* — 1947. — Vol. 48. — P. 135—154.

23. *Kroemer G.* The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis // *Nat. Med.* — 1997. — Vol. 3(6). — P. 614—620.
24. *Lea D.E., Smith K.M., Holmes B., Markham R.* Direct and indirect actions of radiation on viruses and enzymes // *Parasitology.* — 1944. — Vol. 36. — P. 110.
25. *Lehnert B.E., Goodwin E.H.* A new mechanism for DNA alterations induced by alpha particles such as those emitted by radon and radon progeny // *Environ Health Perspect.* — 1997. — Vol. 105, Suppl 5. — P. 1095—1101.
26. *Lehnert B.E., Goodwin E.H.* Extracellular factor(s) following exposure to alpha particles can cause sister chromatid exchanges in normal human cells // *Cancer Res.* — 1997. — Vol. 57. — P. 2164—2171.
27. *Lorimore S.A., Kadhim M.A., Pockock D.A., Papworth D., Stevens D.L., Goodhead D.T., Wright E.G.* Chromosomal instability in the descendants of unirradiated surviving cells after alpha-particle irradiation // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* — 1998. — Vol. 95(10). — P. 5730—5733.
28. *Lyng F.M., Seymour C.B., Mothersill C.* Initiation of apoptosis in cells exposed to medium from the progeny of irradiated cells: a possible mechanism for bystander-induced genomic instability? // *Radiation Research.* — 2002. — Vol. 157. — P. 365—370.
29. *Lyng F.M., Seymour C.B., Mothersill C.* Production of a signal by irradiated cells which leads to a response in unirradiated cells characteristic of initiation of apoptosis // *British Journal of Cancer.* — 2000. — Vol. 83. — P. 1223—1230.
30. *Marozik P.M., Mosse I.B., Seymour C., Mothersill C.* The influence of melanin on bystander effect // *Материалы 4-го Межд. Симпозиума «Актуальные проблемы дозиметрии»* 23—24 сент.2003. — Мн., Триолета. — 2003. — P. 7—9.
31. *Mothersill C., O'Malley K.J., Murphy D.M., Seymour C.B., Lorimore S.A., Wright E.G.* Identification and characterization of three subtypes of radiation response in normal human urothelial cultures exposed to ionizing radiation // *Carcinogenesis.* — 2000. — Vol. 20. — P. 2273—2278.
32. *Mothersill C., Seymour C.B.* Bystander and delayed effects after fractionated radiation exposure // *Radiat Res.* — 2002. — Vol. 158(5). — P. 626—633.
33. *Mothersill C., Seymour C.B.* Cell-cell contact during gamma irradiation is not required to induce a bystander effect in normal human keratinocytes: evidence for release during irradiation of a signal controlling survival into the medium // *Radiat Res.* — 1998. — Vol. 149. — P. 256—262.
34. *Mothersill C., Seymour C.B.* Medium from irradiated human epithelial cells but not human fibroblasts reduces the clonogenic survival of unirradiated cells // *Int J Radiat Biol.* — 1997. — Vol. 71(4). — P. 421—427.
35. *Mothersill C., Seymour C.B.* Radiation-induced bystander effects: past history and future directions // *Radiat Res.* — 2001. — Vol. 155(6). — P. 759—767.
36. *Mothersill C., Stamato T.D., Perez M.L., Mooney R., Cummins R., Seymour C.B.* A role for mitochondria in the induction of radiation-induced bystander effects? // *Br J Cancer.* — 2000. — Vol. 82. — P. 1740—1746.
37. *Mothersill C., Wright E.G., Rea D.M., Murphy D., Lorimore S., Seymour C.B., O'Malley K.* Individual variation in the production of a bystander signal following irradiation of primary cultures of normal human urothelium // *Carcinogenesis.* — 2001. — Vol. 22. — P. 1465—1471.
38. *Nagasawa H., Little J.B.* Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles // *Cancer Res.* — 1992. — Vol. 52(22). — P. 6394—6396.
39. *Nagasawa H., Little J.B.* Unexpected sensitivity to the induction of mutations by very low doses of alpha-particle radiation: evidence for a bystander effect // *Radiat Res.* — 1999. — Vol. 152. — P. 552—557.
40. *Narayanan P.K., Goodwin E.H., Lehnert B.E.* Alpha particles initiate biological production of superoxide anions and hydrogen peroxide in human cells // *Cancer Research.* — 1997. — Vol. 57. — P. 3963—3971.
41. *Parsons W.B., Watkins C.H., Pease G.L., Childs D.S.* Changes in sternal bone marrow following roentgen-ray therapy to the spleen in chronic granulocytic leukemia // *Cancer.* — 1954. — Vol. 7. — P. 179—189.
42. *Ponnaiya B., Cornforth M.N., Ullrich R.L.* Radiation-induced chromosomal instability in BALB/c and C57BL/6 mice: the difference is as clear as black and white // *Radiat Res.* — 1997. — Vol. 147. — P. 125—125.
43. *Prise K.M., Belyakov O.V., Folkard M., Michael B.D.* Studies of bystander effects in human fibroblasts using a charged particle microbeam // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1998. — Vol. 74. — P. 793—798.
44. *Sawant S.G., Randers-Pehrson G., Metting N.F., Hall E.J.* Adaptive response and the bystander effect induced by radiation in

C3H10(T1/2) cells in culture // *Radiat. Res.* — 2001. — Vol. 156(2). — P. 177—180.

45. *Seymour C.B., Mothersill C.* Relative contribution of bystander and targeted cell killing to the low-dose region of the radiation dose-response curve // *Radiat Res.* — 2000. — Vol. 153. — P. 508—511.

46. *Souto J.* Tumor development in the rat induced by the blood of irradiated animals // *Nature.* — 1962. — Vol. 196. — P. 1317—1318.

47. *Stannard J.N.* Radiation and Health: A History // Raymond W. Baalman, Jr, ed: DOE/RL/01830-T59, Distribution Category UC-408, Published by Office of Scientific and Technical Information, 1988.

48. *Watson G.E., Lorimore S.A., Macdonald D.A., Wright E.G.* Chromosomal instability in unirradiated cells induced in vivo by a bystander effect of ionizing radiation // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60(20). — P. 5608—5611.

49. *Wu L.J., Randers-Pehrson G., Xu A., Waldren C.A., Geard C.R., Yu Z., Hei T.K.* Targeted cytoplasmic irradiation with alpha-particles induces mutations in mammalian cells // *Proc Natl Acad Sci.* — 1999. — Vol. 96. — P. 4959—4964.

50. *Xue L.Y., Butler N.J., Makrigiorgos G.M., Adelstein S.J., Kassis A.I.* Bystander effect produced by radiolabeled tumor cells in vivo // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2002. — Vol. 99. — P. 13765—13770.

51. *Yang C-R, Leskov K., Odegaard E., Holsley-Eberlein K.J., Kinsella T.J., Boothman D.A.* Nuclear clustgerin/X1P8, an X-ray induced K70-binding protein that signals cell death // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2000. — Vol. 97(11). — P. 5907—5912.

52. *Zhou H.N., Randers-Pehrson G., Hei T.K.* Studies of bystander mutagenic response using a charged particle microbeam // *Radiat Res.* — 2000b. — Vol. 153 — P. 234—235.

Поступила 15.11.2004

УДК 616.1:614.876

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У РАБОТНИКОВ ПОЛЕССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО РАДИАЦИОННОГО ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАПОВЕДНИКА

С.В. Жаворонок, Л.А. Калинин, Э.Н. Платошкин, Н.Г. Власова,  
Л.В. Романьков, Ю.В. Висенберг, И.В. Пальцев

Гомельский государственный медицинский университет

Цель работы — оценить состояние и особенности функционирования органов пищеварения в зависимости от дозы облучения у работников Полесского государственного радиационного экологического заповедника (ПГРЭЗ).

Объектами исследования явились 338 работников ПГРЭЗ. Для оценки факторов, оказывающих влияние на заболеваемость, был применен метод анкетирования. Были применены методы стандартных клинических и лабораторно-инструментальных исследований, методика определения уреазной активности биоптата из десневого кармана. Были использованы данные СИЧ-измерений по дозам внутреннего и данные индивидуального дозиметрического контроля (ИДК) по дозам внешнего облучения за 2002г. Применены методы прикладной статистики.

Связи дозы облучения работников ПГРЭЗ с патологией желудочно-кишечного тракта не установлено.

Получены новые данные о состоянии органов пищеварения у сотрудников ПГРЭЗ. В ходе исследования выявлен один первичный рак желудка, определена группа больных с патологией органов пищеварения, которым назначено и проведено индивидуальное оптимальное лечение в каждом отдельном случае. При повторном обследовании через 6 месяцев констатированы положительные результаты лечения, выявлена группа риска.

Внедрение результатов работы даст социально-экономический эффект через снижение заболеваемости, инвалидности и смертности, сохранение уровня здоровья и работоспособности сотрудников ПГРЭЗ.