

Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation¹

Omar Desouky, Nan Ding, Guangming Zhou
Journal of Radiation Research and Applied Sciences
Volume 8, Issue 2, April 2015, Pages 247-254

Аннотация

Долгое время считалось общепринятым, что эффекты ионизирующего излучения, такие как гибель клеток, хромосомные aberrации, повреждение ДНК, мутагенез и канцерогенез, являются результатом прямой ионизации клеточных структур, в частности ДНК, или косвенного повреждения через активные формы кислорода, образующиеся при радиолизе воды, и эти биологические эффекты приписывались непоправимым или неправильно восстановленным повреждениям ДНК в клетках, непосредственно пораженных радиацией. Используя линейную беспороговую модель (LNT), возможные риски от воздействия низкой дозы ионизирующего излучения (ниже 100 мЗв) оцениваются путем экстраполяции данных, полученных после воздействия более высоких доз радиации. Эта модель была подвергнута сомнению многочисленными наблюдениями, в которых клетки, которые не были напрямую подвергнуты ионизирующему излучению, демонстрировали реакции, аналогичные реакциям непосредственно облученных клеток. Поэтому в настоящее время принято считать, что пагубные эффекты ионизирующего излучения не ограничиваются только облученными клетками, но также необлученными наблюдателями или даже отдаленными клетками, проявляющими различные биологические эффекты.

Ключевые слова Теория цели Эффект свидетеля Адаптивный ответ Защита от радиации Линейный беспороговый

1. Введение

Все живые организмы ежедневно подвергаются воздействию радиации. Помимо диагностического и терапевтического медицинского облучения, мы хронически подвергаемся воздействию фоновому излучению от космических лучей, радиоактивных отходов, распада радона, ядерных испытаний и аварий. Вклад в дозу от естественных радионуклидов гораздо больше. В последние годы стало очевидно, что вдыхание короткоживущих продуктов распада ^{222}Rn является одним из наиболее важных источников естественного облучения. Диагностические применения ионизирующего излучения (ИИ) в медицине включают использование рентгеновских лучей и радиоизотопов в диагностической визуализации. Естественная радиация и радиоактивность в окружающей среде, наряду с диагностическим медицинским облучением, составляют самую большую часть накопленной годовой дозы для людей, которые не подвергаются профессиональному воздействию ионизирующего излучения из других источников во время своей повседневной трудовой деятельности. Несмотря на огромные преимущества, получаемые от различных медицинских применений, радиация может быть вредной и хорошо известна как канцероген для живых организмов (Little, 2003). Неблагоприятные эффекты

¹ Целевые и нецелевые эффекты ионизирующего излучения

радиации сгруппированы в две категории: детерминированные эффекты и стохастические эффекты. Детерминированные эффекты основаны на гибели клеток и характеризуются пороговой дозой. Ниже пороговой дозы клинический эффект отсутствует. Стохастические эффекты связаны с длительным, низкоуровневым (хроническим) воздействием радиации. При воздействии выше пороговой дозы тяжесть поражения увеличивается с дозой. Вероятность возникновения пагубных эффектов от воздействия низкой дозы радиации оценивается путем экстраполяции данных, полученных после воздействия высокой дозы радиации, с использованием линейной модели без порога (модель LNT). Используя эту модель, возможные риски от воздействия низкой дозы ионизирующего излучения (ниже 100 мЗв) оцениваются путем экстраполяции данных, полученных после воздействия более высоких доз радиации (Matsumoto, Tomita, Otsuka & Hatashita, 2009). Модель LNT широко использовалась для установления международных правил и стандартов радиационной защиты (МКРЗ). Она следует представлению о том, что увеличение физического энерговыделения ИИ линейно увеличивает канцерогенный риск с увеличением дозы. Традиционная модель, основанная на прямом целевом воздействии радиации, была разработана в радиобиологии и была расширена для применения к рискам для здоровья, связанным с радиацией, и для руководства практикой радиационной защиты. Эффекты радиации были объяснены с помощью теории мишени. Согласно ей, вредные эффекты ИИ, такие как мутация и канцерогенез, приписываются повреждению клеточной мишени, обычно определяемой как ядерная ДНК, посредством прямого поглощения энергии излучения, последствия которого выражаются в выживших облученных клетках (UNSCEAR 1993). Хотя эта модель применяется осторожно и консервативно, есть основания для беспокойства относительно обоснованности рисков воздействия низких доз, полученных таким образом, поскольку накопилось множество открытий, которые не могут быть объяснены классической «теорией мишени» радиационной биологии. Конкретные клеточные реакции, наблюдаемые в ответ на малую дозу и/или низкую мощность дозы радиации, были описаны как радиоадаптивная реакция, реакция свидетеля, вызванная радиацией, гиперчувствительность к низким дозам и геномная нестабильность. Все эти явления считаются реакциями на радиацию, которые включают нецелевые молекулы или молекулы, которые не взаимодействовали напрямую с радиацией (Waldren 2004). Распространение повреждающих эффектов от облученных к необлученным клеткам свидетеля, предположительно, приведет к супралинейной зависимости доза-реакция. Напротив, выражение адаптивных реакций, которые смягчают первоначальные повреждающие эффекты, вызванные радиацией, предполагает инфралинейную зависимость доза-реакция или существование пороговой дозы, ниже которой риска не будет.

2. Традиционные взаимодействия ионизирующего излучения с биологическим веществом

2.1. Типы взаимодействия

Ионизирующее излучение является энергетическим и проникающим. Многие из его химических эффектов в биологическом веществе обусловлены геометрией начальных событий физического выделения энергии, называемых структурой трека. Ионизирующее излучение существует либо в корпускулярном, либо в электромагнитном типах. Корпускулярное излучение взаимодействует с биологической тканью либо путем ионизации, либо путем возбуждения. Ионизации и возбуждения, которые оно производит, как правило, локализованы вдоль треков отдельных заряженных частиц. В то время как фотон может проникать в вещество без взаимодействия, он может быть полностью поглощен, отдавая свою энергию, или он может быть рассеян (отклонен) от своего первоначального направления и отдавать часть своей энергии следующим образом:

1. Фотоэлектрическое взаимодействие: фотон передает всю свою энергию электрону, находящемуся в одной из атомных оболочек, обычно внешней оболочке. Электрон выбрасывается из атома и начинает проходить через окружающее вещество.

2. Рассеяние Комптона: поглощается только часть энергии фотона, и фотон рассеивается с уменьшенной энергией. Образовавшийся фотон уходит в другом направлении, чем исходный фотон с другой энергией.

3. Образование пар: фотон взаимодействует с ядром таким образом, что его энергия преобразуется в материю, производя пару частиц, электрон и положительно заряженный позитрон. Это происходит только с фотонами с энергией, превышающей 1,02 МэВ. (Hall & Giaccia, 2011)

3. Прямое и косвенное воздействие

Радиационное повреждение клетки может быть вызвано прямым или косвенным воздействием излучения на молекулы ДНК. При прямом воздействии излучение напрямую попадает в молекулу ДНК, нарушая молекулярную структуру. Такое структурное изменение приводит к повреждению клетки или даже к ее гибели. Поврежденные клетки, которые выживают, могут впоследствии вызывать канцерогенез или другие аномалии. Этот процесс становится преобладающим при излучении с высокой ЛПЭ, таком как α -частицы и нейтроны, и высоких дозах облучения. При непрямом воздействии излучение воздействует на молекулы воды, основной компонент клетки, и другие органические молекулы в клетке, в результате чего образуются свободные радикалы, такие как гидроксил ($\text{HO}\cdot$) и алкокси ($\text{RO}_2\cdot$). Свободные радикалы характеризуются неспаренным электроном в структуре, который очень реактивен и поэтому реагирует с молекулами ДНК, вызывая молекулярное структурное повреждение. Перекись водорода, H_2O_2 , также токсична для молекулы ДНК. Результатом непрямого воздействия излучения на молекулы ДНК является нарушение функции или гибель клетки. Количество свободных радикалов, образующихся при ионизирующем излучении, зависит от общей дозы. Было обнаружено, что большинство повреждений, вызванных излучением, является результатом механизма непрямого воздействия, поскольку вода составляет почти 70% состава клетки (Saha, 2013). В дополнение к повреждениям, вызванным продуктами радиолиза воды (т.е. косвенный

эффект), повреждение клеток может также включать реактивные формы азота (РФА) и другие виды (Wardman, 2009), и может также происходить в результате ионизации атомов на основных ключевых молекулах (например, ДНК). Конечным результатом прямых и косвенных эффектов является развитие биологических и физиологических изменений, которые могут проявиться через секунды или десятилетия. Генетические и эпигенетические изменения могут быть вовлечены в эволюцию этих изменений (Koturbash, 2008). (Рис. 1)

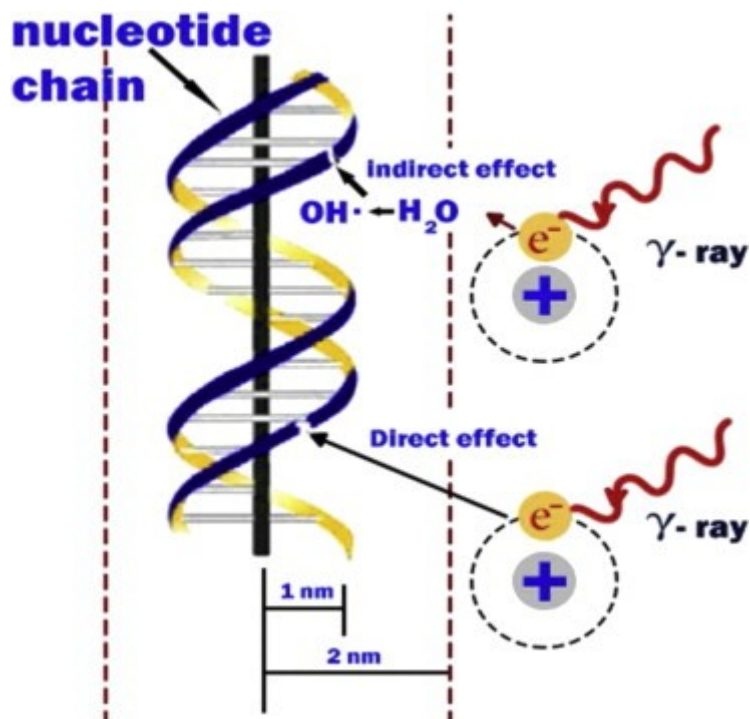


Рис. 1. Прямое и косвенное воздействие радиации (модифицировано из Hall & Giaccia, 2011).

Рентгеновские и γ -фотоны отдают энергию в ткани в высокодисперсной манере, характеризующейся низкой «линейной передачей энергии» (ЛПЭ). ИК может иметь как низкую ЛПЭ (редкоионизирующее), так и высокую ЛПЭ (плотноионизирующее). Фотоны представляют собой излучение с низкой ЛПЭ, демонстрирующее очень широкое распределение энергии в ткани, а пиковая доза расположена относительно близко к поверхности. Тяжелые заряженные частицы имеют высокую ЛПЭ и взаимодействуют с веществом, отдавая энергию совсем иначе, чем фотоны. Из-за своей большой массы по сравнению с электронами заряженные частицы движутся по прямым траекториям при проникновении в ткань (Furusawa, 2014, Weber and Kraft, 2009).

4. Смена парадигмы в теории мишени

Теория LNT предполагает линейную зависимость между повреждением ДНК в форме двухцепочечных разрывов (DSB), что каждый DSB будет иметь одинаковую вероятность вызвать трансформацию клетки, и что каждая трансформированная клетка будет иметь одинаковую вероятность развиваться в

рак (Tubiana, Feinendegen, Yang, & Kaminski, 2009). Таким образом, считается, что рак возникает в результате мутагенного повреждения ДНК одной клетки, вызванного одним треком излучения (Little et al., 2009). Низкая доза ЛПЭ в 1 мГр доставляется к одному ядру клетки одним треком электрона (NCRP, 2001). Предположение LNT легко реализовать, используя эквивалентную дозу (меру биологического повреждения, взвешенную) и эффективную дозу (эквивалентную дозу, умноженную на весовой коэффициент ткани). Ожидаемые случаи рака легко рассчитать на основе суммарной эффективной дозы (человеко-зиверт) для облученной популяции (Scott, 2008). Предположение LNT не учитывает роль биологических защитных механизмов, но предполагает, что риск рака пропорционален линейному процессу без порога до точки нулевой дозы через начало. Предположение LNT с низкой дозой и фактором эффективности мощности дозы (DDREF) гарантирует, что любая доза облучения, независимо от того, насколько мала, увеличивает риск рака.

Обоснованность использования этой модели доза-реакция является спорной, поскольку доказательства, накопленные за последнее десятилетие, указывают на то, что живые организмы, включая людей, по-разному реагируют на низкую дозу/низкую мощность дозы, чем на высокую дозу/высокую мощность дозы (Waldren, 2004). Эти эффекты были названы «не (ДНК)-направленными» (Ward, 1999) и включают в себя эффекты свидетеля, вызванные радиацией (Iyer & Lehnert, 2000), геномную нестабильность (Wright, 1998, Wright, 2000), адаптивный ответ (Wolff, 1998), гиперрадиочувствительность к низким дозам (HRS) (Joiner, 2001), отсроченную репродуктивную смерть и индукцию генов радиацией (Amundson et al., 2001). Существенной особенностью «ненаправленных» эффектов является то, что они не требуют прямого ядерного воздействия облучением для своего проявления, и они особенно значительны при низких дозах.

5. Эффекты свидетеля, вызванные радиацией

Эффекты свидетеля, вызванные ионизирующим излучением (RIBE), в широком смысле определяются как возникновение биологических эффектов в необлученных клетках в результате воздействия радиации на другие клетки в популяции. Эффекты свидетеля в основном наблюдались в культурах клеток высокой плотности, подвергавшихся воздействию низких флюенсов α -частиц, при этом облучалась только небольшая часть клеток (Nagasawa & Little, 1992).

RIBE показывают нелинейную зависимость доза-реакция; они более выражены при низких дозах радиации и имеют тенденцию исчезать, хотя и не всегда, при высоких дозах радиации, что предполагает механизм включения-выключения. В результате они часто связаны с эффектами радиации при низких дозах и, следовательно, с защитой от радиации (Morgan & Bair, 2013). Очевидно, что такие нецелевые эффекты изменяют фактический размер мишени радиации и вызывают нелинейные реакции в популяциях клеток и тканях. Более того, они ставят под большой вопрос общую обоснованность гипотезы LNT (Morgan & Sowa, 2007). RIBE наблюдались в различных конечных точках, включая индукцию повреждения ДНК (Yang, Assad, & Held, 2005), а также индукцию мутаций, образование микроядер (MN) (Azzam et al.,

2002, Huo et al., 2001, Kashino et al., Zhou, 2000), сестринские хроматидные обмены (SCE), хромосомную нестабильность (Limoli and Giedzinski, 2003, Lorimore et al., 1998), трансформацию (Sawant, Randers-Pehrson, Geard, Brenner, & Hall, 2001), клеточную смерть или апоптоз (Belyakov, Folkard, Mothersill, Prise, & Michael, 2002), измененную экспрессию генов (Iyer & Lehnert, 2000), дифференциацию (Gerashchenko & Howell, 2003) и изменение профиля микроРНК (miRNAs) (Koturbash et al., 2011, Kovalchuk et al., 2010). Все эти проявления RIBE требуют повреждения ДНК.

6. Вероятные механизмы эффектов свидетеля

Нецелевой эффект представляет собой сдвиг парадигмы в нашем понимании механизма(ов) того, как радиация может оказывать свое воздействие. Вероятно, что в передаче сигнала ответа от облученной клетки к необлученной клетке задействовано несколько путей, и что разные типы клеток будут по-разному реагировать на стимулированные сигнальные пути. Похоже, что сигнал свидетеля может передаваться либо путем прямого контакта между клетками, либо через растворимые факторы, выделяемые в культуральную среду (Little, 2006).

6.1. Межклеточные коммуникации

Способность клеток общаться друг с другом играет решающую роль в радиационно-индуцированном феномене свидетеля. Межклеточная коммуникация — сложный многоступенчатый процесс. Однако в опубликованной литературе (Nikjoo & Khvostunov (2004)) были выявлены два основных пути передачи сигналов клетками, участвующих в радиационно-индуцированном феномене свидетеля: межклеточная коммуникация через щелевые соединения на коротком расстоянии (GJIC) и межклеточная коммуникация через дистантные клетки на большом расстоянии (DSIC), опосредованная растворимыми передающимися факторами и распространяемая посредством броуновского активного или пассивного диффузионного движения. Одним из описанных механизмов RIBE является межклеточная коммуникация, опосредованная щелевыми соединениями (GJIC), которая зависит от способности межклеточных щелевых соединений передавать сигналы от облученных к необлученным клеткам (Azzam, de Toledo, & Little, 2001). GJIC в основном регулируется экспрессией и фосфорилированием белка connexin43 (Cx43), который находится в щелевых контактах (Dowling-Warriner & Trosko, 2000). Доказательства участия GJIC в распространении эффектов свидетеля были получены из исследований с α -частицами, β -частицами, γ -лучами и HZE-излучением. Эти исследования подчеркивают значимость реакций свидетеля на радиотерапию, диагностическую радиологию и риск воздействия окружающей среды и профессиональных факторов (Howell et al., 2006). Участие GJIC в вызванных стрессом эффектах свидетеля не является уникальным для ионизирующего излучения; оно также было описано в популяциях клеток высокой плотности, подвергшихся воздействию химиотерапевтических агентов. Токсичность этих соединений была усилена функциональной связью щелевых контактов в клетках-мишенях (Jensen & Glazer, 2004).

6.2. ROS и RNS

Прямая межклеточная коммуникация не является уникальной в распространении радиационно-индуцированных нецелевых эффектов. Множество данных также показали критическую важность секретируемых диффундирующих факторов в выражении радиационно-индуцированных нецелевых эффектов (Mothersill & Seymour, 2004). TGF- β , интерлейкин-8, серотонин и другие были вовлечены в распространение эффектов свидетеля (Lehnert & Goodwin, 1997).

Другой предложенный механизм RIBE известен как опосредованный средой эффект свидетеля и основан на способности облученных клеток выделять внутриклеточно генерируемые низкомолекулярные факторы в питательную среду (например, ROS, цитокины, ионы кальция, малые РНК), которые затем принимаются необлученными клетками (Merrifield & Kovalchuk, 2013).

Существует множество доказательств того, что ROS способствуют эффекту свидетеля внеклеточно, а также внутриклеточно через непрерывный каскад событий (Azzam et al., 2002). ROS производятся непосредственно облученными клетками в виде радиолитических продуктов или косвенно через воспалительный процесс и передаются соседним клеткам-свидетелям посредством пассивной диффузии, щелевых контактов или активного транспорта (Azzam, de Toledo, & Little, 2003). Хотя большинство ROS имеют короткий период полураспада и вызывают локальные повреждения, перекись водорода (H_2O_2) имеет относительно более длительный период полураспада. Она также может свободно мигрировать через плазматические мембраны и перемещаться на большие расстояния, вызывая повреждения ДНК в отдаленных местах (Sokolov, Dickey, Bonner, & Sedelnikova, 2007). Кроме того, гидроксильные радикалы и в меньшей степени синглетный молекулярный кислород могут реагировать с ДНК, а также с белками и липидами (Hussain, Hofseth, & Harris, 2003), что приводит к модуляции их функций. Что касается воздействия радиации, есть по крайней мере два основных фактора, которые играют важную роль в радиационно-индуцированной сигнализации свидетеля, качество и количество излучения. Участие качества воздействия радиации в сигнальных путях RIBE было подвергнуто сомнению, и некоторые экспериментальные работы (Lorimore, Coates, Scobie, Milne, & Wright, 2001) предположили, что межклеточная коммуникация через щелевые контакты с большей вероятностью индуцируется излучением с высокой ЛПЭ (следует быть осторожным с этим моментом! Есть ли последующие исследования?). В то время как распространение сигнала свидетеля, опосредованное через механизмы дистанционной межклеточной коммуникации, с большей вероятностью будет вызвано излучением с низкой ЛПЭ. Таким образом, Мазерсилл и Сеймур (Mothersill & Seymour, 1998) продемонстрировали, что для индукции реакций свидетеля в нецелевых клетках после облучения с низкой ЛПЭ не требуется контакта клеток друг с другом.

В целом, несколько исследований оспаривают традиционную парадигму, согласно которой важные биологические эффекты ионизирующего излучения

обусловлены повреждением ДНК, вызванным прямым взаимодействием трека излучения с ядром клетки. Они указывают, что облученные и необлученные клетки взаимодействуют, а окислительный метаболизм и межклеточная коммуникация играют существенную роль в сигнализации событий, приводящих к эффектам свидетеля, вызванным радиацией. Однако четких доказательств, объясняющих, как происходят эти события, по-прежнему нет. Независимо от этого, возникновение эффектов свидетеля подразумевает, что моделирование дозозависимых зависимостей на основе количества облученных клеток может быть недействительным подходом (Little, 2003).

Однако, несмотря на огромное количество данных о RIBE, до сих пор их природа остается неясной; некоторые исследования ясно показали, что нет никаких доказательств какого-либо эффекта свидетеля с использованием различных биологических конечных точек (Terzoudi, Donta-Bakoyianni, Iliakis, & Pantelias, 2010).

Относительно неясные результаты относительно механизмов, лежащих в основе RIBE, а также противоречивые результаты различных экспериментальных исследований и систем указывают на то, что исследование эффектов свидетеля послужит интересной научной площадкой для дебатов в современной и будущей радиобиологии. Экспериментальные данные по RIBE указывают на то, что необходим более аналитический и механистический в глубине подход для получения ответа на один из самых интересных вопросов в радиобиологии (Vasiliki et al., 2015).

7. Адаптивный ответ, вызванный радиацией (RIAR)

«Адаптивный ответ» — это явление, обычно вызываемое низкой дозой/низкой ЛПЭ радиации, которое защищает клетки и целые организмы от эндогенного повреждения или повреждения, вызванного последующей дозой радиации (Wolff, 1992). Данные, полученные за последние три десятилетия, свидетельствуют о том, что воздействие на клетки млекопитающих, включая клетки человека, низких доз излучения с низкой ЛПЭ (например, рентгеновских лучей, γ -лучей, β -частиц) вызывает молекулярные процессы, которые отличаются от тех, которые вызываются высокой дозой радиации (Feinendegen, Paratzke, & Neumann, 2007). Было обнаружено, что такие процессы защищают от стресса, измеряемого несколькими биологическими конечными точками (de Toledo & Azzam, 2006). Адаптивные ответы, вызванные радиацией, зависели от адаптирующей дозы, мощности дозы, времени экспрессии, условий культивирования и стадии клеточного цикла (Shadley, 1994). Хроническое воздействие гамма-излучения кобальта-60 на фибробласты эмбрионов мышей в дозах всего 10 сГр защищало клетки не только от повреждения эндогенными метаболическими процессами, но и от неопластической трансформации в результате последующего сильного острого воздействия радиации (Azzam, Raaphorst, & Mitchel, 1994).

Лимфоциты периферической крови, выделенные у группы из 41 временного работника атомной электростанции, получавших дозы от 0 до 10 мЗв, не показали увеличения базовых частот микроядер по сравнению с контрольными значениями до дозы *in vivo* (Thierens et al., 2002). После *in vitro*

сложной дозы 3,5 Гр гамма-излучения ^{60}Co , данной либо с высокой мощностью дозы (1 Гр/мин), либо с низкой мощностью дозы (4 мГр/мин), количество микроядер было статистически ниже у облученных лиц по сравнению с необлученными лицами. Интересно, что уровень адаптации повышался, если стимулирующая доза была дана с низкой мощностью дозы.

Окончательное доказательство адаптивного ответа, относящегося к группе нецелевых эффектов, было получено в исследовании Айера и Ленерта, в котором было показано, что необлученные клетки фибробластов легких человека (HFL-1) были способны адаптироваться, если их выращивали в среде, перенесенной из клеток HFL-1, облученных либо 0,1 Гр γ -лучами, либо 0,1 Гр α -частицами (Айер и Ленерт, 2002). Адаптация была показана как повышенная клоногенная выживаемость после стимулирующей дозы 2 или 4 Гр γ -лучей или 1,0 или 1,9 Гр α -частиц соответственно. Было обнаружено, что адаптивный ответ связан со снижением уровня белка p53, повышением уровня внутриклеточных ROS, а также повышением уровня белка репарации ДНК AP-эндонуклеазы. Исследование показало, что нецелевые клетки способны адаптироваться после получения внеклеточного сигнала.

Существует три основные системы клеточной защиты от ионизирующего излучения, которые включают радиоадаптивный ответ (Tubiana, Arengo, Averbeck, & Masse, 2007): (1) защита от активных форм кислорода (ROS) антиоксидантными молекулами (такими как глутатион) и детоксицирующими ферментами (такими как каталаза и супероксиддисмутаза); (2) восстановление ДНК, особенно двухцепочечных разрывов, которое исчезает при дозах $>0,5$ Гр; и (3) устранение геномно поврежденных клеток иммунной защитой и апоптозом при дозах всего несколько мЗв. Гормезисный ответ связан с увеличением продолжительности жизни и снижением мутаций, хромосомных aberrаций, неопластических преобразований, рака и врожденных пороков развития (Kant, Chauhan, & Sharma, 2003). Адаптивный ответ возникает при значениях дозы от 0,01 до 0,5 Гр и при значениях мощности дозы от 0,01 до 1,0 Гр/мин (Arengo, Averbeck, & Bonnin, 2005). Радиоадаптивный ответ кажется наиболее полезным при дозах $<0,1$ Гр. Ответ начинает исчезать при дозах $>0,2$ Гр низколинейных ЛПЭ-излучений и редко наблюдается при дозе $>0,5$ мГр. Однако вероятность апоптоза, по-видимому, увеличивается линейно после 0,5 мГр (Feinendegen et al., 2007).

Суть большинства исследований адаптивного ответа заключается в том, что биологические процессы активируются низкими дозами ионизирующего излучения, которые запускают процессы восстановления и защиты и снижают риск поздних эффектов радиации. Эти адаптивные процессы подтверждают возможность вмешательства, которое усиливает эти нормальные процессы, и может предоставить возможность для изменения и снижения риска развития рака, вызванного низкими дозами ионизирующего излучения (Брукс, 2005).

8. Радиационная защита

Радиационная защита — это научно обоснованная дисциплина, в которой разрабатываются концепции, методы и процедуры для защиты людей и окружающей среды от вредного воздействия ионизирующего излучения. Более

конкретно, радиационная защита имеет целью снижение вероятности возникновения радиационно-индуцированных стохастических эффектов, в частности рака, и предотвращение детерминированных эффектов, также называемых «тканевыми реакциями».

Рекомендации и практические руководства по радиологической защите разрабатываются Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ) более 80 лет, и в своих Рекомендациях 2007 года Комиссия описала свою последнюю систему защиты с учетом этой цели (Menzel, & Harrison, 2012).

Почти все нормативные требования, разрешающие деятельность, в которой используется ионизирующее излучение, например, в промышленности, здравоохранении, сельском хозяйстве и фундаментальных исследованиях, основаны на концепции радиационной защиты, которая зависит от принятия линейной беспороговой (LNT) теории.

LNT подразумевает, что любая доза, какой бы низкой она ни была, может представлять риск генетических (наследственных) дефектов или вызывать рак. Предполагается, что риск рака увеличивается линейно с увеличением дозы облучения, без порогового значения. LNT была получена с использованием статистически значимой зависимости доза-реакция (DR) между дозой облучения, полученной выжившими после взрывов атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки, и наблюдаемыми последствиями для здоровья, в основном наследственными расстройствами и раком (десятилетия спустя нераковые риски также выводятся из той же популяции). DR была основана на наблюдаемых значимых клинических/детерминированных эффектах, которые были замечены у популяции, облученной высокими дозами, от 0,2 Гр и выше. Ниже этой дозы не было никаких наблюдаемых эффектов у популяции. Тем не менее, DR, как предполагается, является линейным вплоть до нулевой дозы. Экстраполяция DR к нулю не была подкреплена достаточными доказательствами/данными по человеку, чтобы показать ее линейность при низких дозах. Однако это предположение было принято как консервативный и наиболее осторожный подход к рассмотрению отсроченных эффектов ионизирующего излучения и оценке рисков для здоровья при низких дозах (Aleta, 2009).

Модель LNT подвергается сомнению, особенно в отношении окружающей среды, поскольку теперь ясно, что при низких дозах, представляющих интерес для защиты от радиации, клетки, ткани и организмы реагируют на радиацию, вызывая реакции, которые нелегко предсказать по дозе. К ним относятся адаптивные реакции, эффекты свидетеля; геномная нестабильность и гиперчувствительность к низким дозам. Эти явления способствуют наблюдаемым реакциям на радиацию и, по-видимому, зависят от генетических, эпигенетических и экологических факторов, что означает, что доза и реакция не просто связаны, и моделирование взаимосвязей доза-реакция на основе количества облученных клеток может быть недействительным подходом (Little, 2003). МКРЗ в своем новом обзоре (2007) рассмотрела возможные проблемы своей линейной беспороговой модели, но пришла к выводу, что для целей

радиологической защиты научно обоснованно предположить, что заболеваемость раком или наследственными заболеваниями будет расти прямо пропорционально увеличению эквивалентной дозы в соответствующих органах и тканях ниже примерно 100 мЗв. МКРЗ также рассмотрела такие вопросы, как клеточные адаптивные реакции, геномная нестабильность и сигнализация наблюдателя, но отмечает, что «поскольку оценка номинальных коэффициентов риска рака основана на прямых эпидемиологических данных о человеке, любой вклад этих биологических механизмов будет включен в эту оценку» (Wrixon, 2008). BEIR VII пришла к выводу, что имеющиеся биологические и биофизические данные о низких дозах подтверждают линейную беспороговую (LNT) модель риска. Согласно этой модели, даже самая маленькая доза радиации может вызвать небольшое увеличение риска для здоровья людей. В отчетах НКДАР ООН и МКРЗ сделан вывод о том, что гипотеза LNT остается разумной основой для радиационной защиты при низких дозах и низких мощностях дозы, но может не отражать биологические различия и риски в области низких доз (Morgan & Bair, 2013)

9. Заключение

В этой статье рассмотрена новая информация, демонстрирующая, что эффекты свидетеля и адаптивные реакции являются важными частями реакции молекул, клеток и тканей на ионизирующее излучение. Важно признать, что эти новые наблюдения позволяют отойти от предположения, что излучение должно взаимодействовать с клеткой только напрямую.

Благодарности

Эта работа была поддержана TWAS-UNISCO, Китайской академией наук и Институтом современной физики.

References

1. Aleta, C. R. (2009). Regulatory implications of linear non- threshold (LNT) dose-based risks. *Applied Radiation and Isotopes*, 67, 1290-1298.
2. Amundson, S. A., et al. (2001). Induction of gene expression as a monitor of exposure to ionizing radiation. *Radiation Research*, 156, 657-661.
3. Aurengo, A., Auerbeck, D., Bonnin, A., et al. (2005). Dose-effect relationships and estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation. Executive Summary. French Academy of Sciences, French National Academy of Medicine, 1-59.
4. Azzam, E. I., de Toledo, S. M., & Little, J. B. (2001). direct evidence for the participation of gap junction-mediated intercellular communication in the transmission of damage signals from alpha -particle irradiated to nonirradiated cells. *Proceedings of the National Academy Sciences USA*, 98, 473-478.
5. Azzam, E. I., de Toledo, S. M., & Little, J. B. (2003). Oxidative metabolism, gap junctions and the ionizing radiation-induced bystander effect. *Oncogene*, 22, 7050-7057.
6. Azzam, E. I., De Toledo, S. M., Spitz, D. R., & Little, J. B. (2002). Oxidative metabolism modulates signal transduction and micronucleus formation in bystander cells from alpha-particle-irradiated normal human fibroblast cultures. *Cancer Research*, 62, 5436-5442.
7. Azzam, E. I., Raaphorst, G. P., & Mitchel, R. E. (1994). Radiation- induced adaptive response for protection against micronucleus formation and neoplastic transformation in C3H 10 T1/2 mouse embryo cells. *Radiation Research*, 138, S28-S31.

8. Belyakov, O. V., Folkard, M., Mothersill, C., Prise, K. M., & Michael, B. D. (2002). Bystander induced apoptosis and premature differentiation in primary urothelial explants after charged particle microbeam irradiation. *Radiation Protection Dosimetry*, 99, 249-251.
9. Brooks, A. L. (2005). Paradigm shifts in radiation biology: their impact on intervention for radiation-induced disease. *Radiation Research*, 164, 454-461.
10. Dowling-Warriner, C. V., & Trosko, J. E. (2000). Induction of gap junctional intercellular communication, connexin43 expression, and subsequent differentiation in human fetal neuronal cells by stimulation of the cyclic AMP pathway. *Neuroscience*, 95, 859-868.
11. Feinendegen, L. E., Paratzke, H. G., & Neumann, R. D. (2007). Damage propagation in complex biological systems following exposure to low doses of ionising radiation. *Atoms for Peace: An International Journal*, 1, 336-354.
12. Furusawa, Y. (2014). Heavy-ion radiobiology. In H. Tsujii, et al. (Eds.), *Carbon-ion radiotherapy: Principles, practices, and treatment planning*. Japan: Springer.
13. Gerashchenko, B. I., & Howell, R. W. (2003). Flow cytometry as a strategy to study radiation-induced bystander effects in co- culture systems. *Cytometry*, 54A, 1-7.
14. Hall, E. J., & Giaccia, A. J. (2011). *Radiobiology for the radiologist* (7th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
15. Matsumoto, H., Tomita, M., Otsuka, K., & Hatashita, M. (2009). A new paradigm in radioadaptive response developing from microbeam research. *Journal of Radiation Research*, 50, A67-A79.
16. Howell, R. W., Neti, P. V., Pinto, M., Gerashchenko, B. I., Narra, V. R., & Azzam, E. I. (2006). Challenges and progress in predicting biological responses to incorporated radioactivity. *Radiation Protection Dosimetry*, 122, 521-527.
17. Huo, L., Nagasawa, H., & Little, J. B. (2001). HPRT mutants induced in bystander cells by very low fluences of alpha particles result primarily from point mutations. *Radiation Research*, 156, 521-525.
18. Hussain, S. P., Hofseth, L. J., & Harris, C. C. (2003). Radical causes of cancer. *Nature Reviews Cancer*, 3, 276-285.
19. Iyer, R., & Lehnert, B. E. (2000). Effects of ionizing radiation in targeted and nontargeted cells. *Biochemistry and Biophysics*, 376(1), 14-25.
20. Iyer, R., & Lehnert, B. E. (2002). Low dose, low-LET ionizing radiation-induced radioadaptation and associated early responses in unirradiated cells. *Mutation Research*, 503, 1-9.
21. Jensen, R., & Glazer, P. M. (2004). Cell-interdependent cisplatin killing by Ku/DNA-dependent protein kinase signaling transduced through gap junctions. *Proceedings of the National Academy Sciences USA*, 101(16), 6134-6139.
22. Joiner, M. C., et al. (2001). Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 49(2), 379-389.
23. Kant, K., Chauhan, R. P., Sharma, G. S., et al. (2003). Hormesis in humans exposed to low-level ionizing radiation. *International Journal of Low Radiation*, 1, 76-87.
24. Kashino G., Prise K. M., Schettino G., Folkard M. Vojnovic, B., Michael B. D., Suzuki K., Kodama S, Watanabe M., Evidence for induction of DNA double strand breaks in the bystander response to targeted soft X-rays in CHO cells, *Mutation Research: Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 556: 209-215.
25. Koturbash, I., Kutanzi, K., Hendrickson, K., Rodriguez-Juarez, R., Kogosov, D., & Kovalchuk, O. (2008). Radiation-induced bystander effects in vivo are sex specific. *Mutation Research*, 642(1e2), 28-36.
26. Koturbash, I., Zemp, F., Kolb, B., & Kovalchuk, O. (2011). Sex- specific radiation-induced microRNAome responses in the hippocampus, cerebellum and frontal cortex in a mouse

- model. *Mutation Research: Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 722, 114-118.
27. Kovalchuk, O., Zemp, F. J., Filkowski, J. N., Altamirano, A. M., Dickey, J. S., Jenkins-Baker, G., et al. (2010). MicroRNAome changes in bystander three-dimensional human tissue models suggest priming of apoptotic pathways. *Carcinogenesis*, 31, 1882-1888.
 28. Lehnert, B. E., & Goodwin, E. H. (1997). Extracellular factor(s) following exposure to alpha particles can cause sister chromatid exchanges in normal human cells. *Cancer Research*, 57, 2164-2171.
 29. Limoli, C. L., & Giedzinski, E. (2003). Induction of chromosomal instability by chronic oxidative stress. *Neoplasia*, 5, 339-346.
 30. Little, J. B. (2003). Genomic instability and bystander effects: a historical perspective. *Oncogene*, 22, 6978-6987.
 31. Little, J. B. (2006). Cellular radiation effects and the bystander response. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 597, 113-118.
 32. Little, M. P., Wakeford, R., Janet Tawn, E., Bouffler, Simon D., de Gonzalez, A. Berrington, et al. (2009). Risks associated with low doses and low dose rates of ionizing radiation: why linearity may be (almost) the best we can do. *Radiology*, 251, 6-12.
 33. Lorimore, S. A., Coates, P. J., Scobie, G. E., Milne, G., & Wright, E. G. (2001). Inflammatory-type responses after exposure to ionizing radiation in vivo: a mechanism for radiation-induced bystander effects? *Oncogene*, 20(48), 7085-7095.
 34. Lorimore, S. A., Kadhim, M., Pocock, D. A., Papworth, D., Stevens, D. L., Goodhead, D. T., et al. (1998). Chromosomal instability in the descendants of unirradiated surviving cells after a-particle irradiation. *Proceedings of the National Academy Sciences USA*, 95, 5730-5733.
 35. Menzel, H.-G., & Harrison, J. (2012). Effective dose: a radiation protection quantity. *Annals of the ICRP*, 41, 117-123.
 36. Merrifield, M., & Kovalchuk, O. (2013). Epigenetics in radiation biology: a new research frontier. *Frontiers in Genetics*, 4, 1-5.
 37. Morgan, W. F., & Bair, W. J. (2013). Issues in low dose radiation biology: the controversy continues. A perspective. *Radiation Research*, 179, 501-510.
 38. Morgan, W. F., & Sowa, M. B. (2007). Non-targeted bystander effects induced by ionizing radiation. *Mutation Research*, 616, 159-164.
 39. Mothersill, C., & Seymour, C. B. (1998). Cellecell 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. *Radiation Research*, 149, 256-262.
 40. Mothersill, C., & Seymour, C. B. (2004). Radiation-induced bystander effectseimplications for cancer. *Nature Reviews Cancer*, 4, 158-164.
 41. Nagasawa, H., & Little, J. B. (1992). Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. *Cancer Research*, 52, 6394-6396.
 42. NCRP (National Council on Radiation Protection and Measurements). (2001). Evaluation of the linear-non-threshold dose-response model for ionizing radiation. NCRP Report No. 136, Bethesda, MD.
 43. Nikjoo, H., & Khvostunov, I. K. (2004). A theoretical approach to the role and critical issues associated with bystander effect in risk estimation. *Human & Experimental Toxicology*, 23, 81- 86.
 44. Saha, G. B. (2013). *Radiation biology in physics and radiobiology of nuclear medicine*. New York: Springer Science p Business Media.

45. Sawant, S. G., Randers-Pehrson, G., Geard, C. R., Brenner, D. J., & Hall, E. J. (2001). The bystander effect in radiation oncogenesis: I. Transformation in C3H 10T1/2 cells in vitro can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells. *Radiation Research*, 155, 397-401.
46. Scott, B. R. (2008). It's time for a new low-dose-radiation risk assessment paradigm that acknowledges hormesis. *Dose-Response*, 6, 333-351.
47. Shadley, J. D. (1994). Chromosomal adaptive response in human lymphocytes. *Radiation Research*, 138, S9-S12.
48. Sokolov, M. V., Dickey, J. S., Bonner, W. M., & Sedelnikova, O. A. (2007). Gamma-H2AX in bystander cells: not just a radiation-triggered event, a cellular response to stress mediated by intercellular communication. *Cell Cycle*, 6, 2210-2212.
49. Terzoudi, G. I., Donta-Bakoyianni, C., Iliakis, G., & Pantelias, G. E. (2010). Investigation of bystander effects in hybrid cells by means of cell fusion and premature chromosome condensation induction. *Radiation Research*, 173, 789-801.
50. Thierens, H., Vral, A., Barbe, M., Meijlaers, M., Baeyens, A., & Ridder, L. D. (2002). Chromosomal radiosensitivity study of temporary nuclear workers and the support of the adaptive response induced by occupational exposure. *International Journal of Radiation Biology*, 78, 1117-1126.
51. de Toledo, S. M., & Azzam, E. I. (2006). Adaptive and bystander responses in human and rodent cell cultures exposed to low level ionizing radiation: the impact of linear energy transfer. *Dose-Response*, 4, 291-301.
52. Tubiana, M., Arengo, A., Averbeck, D., & Masse, R. (2007). Low- dose risk assessment: comments on the summary of the international workshop. *Radiation Research*, 167, 742-744.
53. Tubiana, M., Feinendegen, L. E., Yang, C., & Kaminski, J. M. (2009). The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology*, 251, 13-22.
54. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). (1993). Sources and effects of ionizing radiation, UNSCEAR 1993 report to the General Assembly, with scientific annexes (pp. 1e922). New York: United Nations. E.94.IX.2.
55. Vasiliki, I. H., et al. (2015). Non-targeted radiation effects in vivo: a critical glance of the future in radiobiology. *Cancer Letters*, 356, 34-42.
56. Waldren, C. A. (2004). Classical radiation biology dogma, bystander effects and paradigm shift. *Human & Experimental Toxicology*, 23, 95-100.
57. Ward, J. (1999). New paradigms for low-dose radiation response in proceedings of the American statistical association conference on radiation and health. *Radiation Research*, 151, 92-117.
58. Wardman, P. (2009). The importance of radiation chemistry to radiation and free radical biology (The 2008 Silvanus Thompson memorial lecture). *British Journal of Radiology*, 82(974), 89-104.
59. Weber, U., & Kraft, G. (2009). Comparison of carbon ions versus protons. *Cancer Journal*, 15, 325-332.
60. Wolff, S. (1992). Failla memorial lecture. Is radiation all bad? The search for adaptation. *Radiation Research*, 131, 117-123.
61. Wolff, S. (1998). The adaptive response in radiobiology: evolving insights and implications. *Environmental Health Perspect*, 106, 277-283.
62. Wright, E. G. (1998). Radiation-induced genomic instability in haemopoietic cells. *International Journal of Radiation Biology*, 74, 681-687.
63. Wright, E. G. (2000). Inducible genomic instability: new insights into the biological effects

- of ionizing radiation. *Medicine Conflict and Survival*, 16, 117-130.
64. Wrixon, A. D. (2008). New ICRP recommendations. *Journal of Radiological Protection*, 28, 161-168.
 65. Yang, H., Assad, N., & Held, K. D. (2005). Medium-mediated intercellular communication is involved in bystander responses of X-ray-irradiated normal human fibroblasts. *Oncogene*, 24, 2096-2103.
 66. Zhou, H., Randers -Pehrson, G., Waldren, C. A., Vannais, D., Hall, E. J., & Hei, T. K. (2000). Induction of a bystander mutagenic effect of alpha particles in mammalian cells. *Proceedings of the National Academy Sciences USA*, 97, 2099-2104.