

ОБЩАЯ  
БИОЛОГИЯ

УДК 575.224:599.323.4

МАЛЫЕ ДОЗЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПОДАВЛЯЮТ РОСТ  
СПОНТАННОГО УРОВНЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ,  
ОБУСЛОВЛЕННЫЙ СТАРЕНИЕМ ОРГАНИЗМА  
(ЭФФЕКТ СТАБИЛИЗАЦИИ ГЕНОМА)© 2000 г. Член-корреспондент РАН В. Е. Балакин, С. И. Заичкина,  
О. М. Розанова, Д. Ю. Клоков, Г. Ф. Аптикаева, А. Х. Ахмадиева, Е. Н. Смирнова

Поступило 06.04.2000 г.

Известно, что облучение клеток в малых дозах ионизирующей радиацией вызывает физиологический процесс, названный радиационным адаптивным ответом (РАО) [1]. Суть этого явления заключается в том, что предварительное облучение в малой дозе приводит к снижению чувствительности объекта к последующему повреждающему воздействию больших доз ионизирующего излучения. В 60-е годы уже было обнаружено повышение выживаемости предварительно облученных мышей [2]. К настоящему моменту РАО в основном исследован на различных культурах клеток по таким критериям, как клеточная гибель, хромосомные aberrации, мутации, неопластическая трансформация [3]. Явление цитогенетического РАО показано и на организменном уровне, хотя данные, полученные *in vivo*, зачастую противоречивы [4]. В подавляющем большинстве этих исследований РАО изучался в короткие сроки, но есть единичные работы, в которых РАО исследовали в более продолжительные сроки после адаптирующей дозы [4]. В наших предыдущих работах впервые обнаружен эффект длительного, сравнимого со сроком жизни животного, сохранения цитогенетического РАО, индуцированного дозами 0.1 и 0.2 Гр [5, 6]. Как правило, механизмы, обуславливающие индукцию и проявление РАО, повышают также резистентность организма к другим мутагенным факторам, в частности, алкилирующим соединениям, тяжелым металлам, УФ-свету [3]. Известно, что старение приводит к увеличению уровня цитогенетического повреждения. Поэтому представляет интерес исследование того, как механизмы, ле-

жащие в основе РАО, влияют на накопление возрастных цитогенетических нарушений, причина которых окончательно не установлена.

В задачу настоящей работы входило изучение влияния однократного  $\gamma$ -облучения в дозе 0.1 и 0.2 Гр на накопление спонтанных цитогенетических повреждений в течение жизни животного.

В экспериментах использовали самцов мышей линии SHK, 2-месячного возраста. Животных содержали в виварии в стандартных условиях. Облучение осуществляли от источника  $^{60}\text{Co}$  на установке ГУБЭ. Одна группа мышей была облучена в дозе 0.1 Гр при мощности дозы 0.125 Гр/мин. Другую группу мышей содержали в аналогичных условиях в качестве контроля. Через 1 год в аналогичных условиях был проведен второй эксперимент, но облучение проводили в дозе 0.2 Гр. Дозы 0.1 и 0.2 Гр были выбраны на основании наших предыдущих данных о том, что они индуцируют одинаковый уровень цитогенетического повреждения на единицу дозы [7]. Через 1 сутки, 2 недели, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18 и 20 мес. мышей из контрольной и экспериментальной групп забивали методом цервикальной дислокации и готовили цитологические препараты костного мозга по стандартной методике. Подсчитывали количество полихромальных эритроцитов (ПХЭ) с микроядрами. На каждую экспериментальную точку использовали не менее 5 мышей и анализировали 25–30 тыс. ПЗЭ. Всего в экспериментах использовано 170 мышей. При вычислении ошибок учитывали как разброс данных по отдельным мышам, так и ошибки, связанные с конечным числом клеток. При проверке статистической достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента.

В табл. 1 приведены результаты определения количества ПХЭ с микроядрами в костном мозге контрольных и облученных мышей в разные сроки после облучения. Для увеличения точности данные двух экспериментов обработаны совместно. На рис. 1 для наглядности приведен график

*Институт теоретической и экспериментальной  
биофизики Российской Академии наук,  
Пушино Московской обл.*

*Филиал Института ядерной физики  
Сибирского отделения Российской Академии наук,  
Протвино Московской обл.*

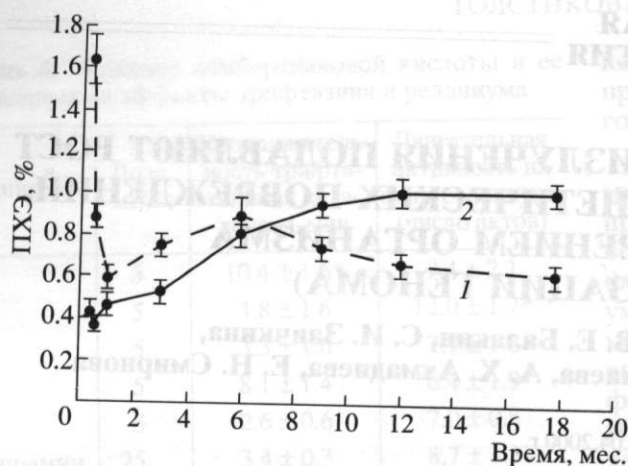


Рис. 1. Зависимость выхода ПХЭ с микродрями в клетках костного мозга  $\gamma$ -облученных (1) и необлученных (2) мышей от возраста.

полученной зависимости выхода ПХЭ с микродрями у облученных и необлученных мышей от возраста. Последние строка таблицы и точка графика учитывают данные за 15, 18 и 20 мес. Видно, что у мышей, переведенных однократным облучением в адаптированное состояние, уровень цитогенетических нарушений после первоначального всплеска, вызванного облучением в малых дозах, в дальнейшем уменьшался и к концу жизни

животных становился заметно меньше, чем уровень спонтанных нарушений у необлученных животных ( $P < 0.001$  для 12 мес.,  $P < 0.0001$  для последнего временного определения).

Таким образом, из представленных данных следует, что организм, переведенный в адаптированное состояние облучением в определенном режиме, длительно имеет повышенную устойчивость не только к радиации, что показано в нашей предыдущей работе [5], но и к факторам, обуславливающим старение животного. Обнаруженный эффект можно назвать стабилизацией генома, понимая под этим длительно сохраняющееся состояние, отличающееся повышенной устойчивостью к различного вида мутагенным факторам и старению.

Далее, если принять во внимание гипотезу накопления соматических мутаций, объясняющую старение, то можно ожидать, что эффект стабилизации генома проявится и в увеличении показателя, наиболее полно отражающего состояние организма – средней продолжительности жизни. Действительно, уже давно известны экспериментальные данные о том, что облучение в малых дозах увеличивает среднюю продолжительность жизни животных [8]. И использованные в этих работах дозы лежат в том же диапазоне, в котором нами был обнаружен длительно сохраняющийся РАО [5, 6]. Можно также высказать предположе-

Таблица 1. Выход ПХЭ с микродрями в клетках костного мозга  $\gamma$ -облученных и необлученных мышей в зависимости от возраста

Вариант	Время после облучения	Число мышей	Число анализированных ПХЭ	Число ПХЭ с микродрями	ПХЭ с микродрями*, %
Без облучения		10	60276	260	0.43 ± 0.06
Облучение	1 сут	10	48727	817	1.64 ± 0.12
Без облучения		10	60447	234	0.37 ± 0.05
Облучение	2 нед.	10	60847	532	0.88 ± 0.06
Без облучения		10	60611	276	0.46 ± 0.06
Облучение	1 мес.	10	61190	337	0.59 ± 0.05
Без облучения		10	60044	316	0.53 ± 0.05
Облучение	3 мес.	10	66748	509	0.75 ± 0.06
Без облучения		10	61126	494	0.81 ± 0.05
Облучение	6 мес.	10	61531	536	0.89 ± 0.09
Без облучения		10	57944	452	0.95 ± 0.06
Облучение	9 мес.	10	63540	475	0.74 ± 0.05
Без облучения		9	55521	544	1.01 ± 0.07
Облучение	12 мес.	10	57245	357	0.67 ± 0.05
Без облучения		15	111884	1112	1.01 ± 0.06
Облучение	17.7 мес.**	17	118994	742	0.62 ± 0.05

\* Показаны средние значения ± ошибка, учитывающая разброс данных по отдельным мышам и ошибки, связанные с конечным числом клеток.

\*\* Данные объединены для 15, 18 и 20 мес.



ние, что повышенная стабильность генома организма приведет к уменьшению вероятности возникновения раковых заболеваний. Косвенным подтверждением этого являются данные по снижению спонтанной неопластической трансформации клеток С3Н10Т1/2 в результате облучения в малых дозах [9], а также результаты исследований, где показано, что повышенная концентрация радона в помещениях уменьшает риск заболевания раком легких [10].

Необходимо заметить, что, используя явление перекрестного адаптивного ответа, когда адаптирующее и выявляющее воздействия являются факторами разной природы, можно попытаться перевести организм в новое адаптированное состояние не только ионизирующим излучением, но и другими воздействиями. Так, например, известно, что предварительная обработка клеток в культуре малыми концентрациями перекиси водорода также повышает устойчивость к последующему воздействию больших доз радиации. Особенно интересно, что адаптирующая обработка перекисью водорода не вызывала превышения уровня цитогенетического повреждения в клетках по сравнению со спонтанным [11]. Пока неясно, насколько адаптированные состояния, вызванные малыми дозами ионизирующей радиации и химических веществ, одинаковы в отношении механизмов индукции, длительности сохранения и величины эффекта. Эксперименты по выяснению этих вопросов в настоящее время нами ведутся.

Стоит подчеркнуть, что обнаруженный в данной работе эффект стабилизации генома отличается от широко известного явления антимуtagenеза [12] тем, что химические антимутагены действуют только во время их наличия в организме и для заметного эффекта, сказывающегося на продолжительности жизни, необходимо их постоянное введение в организм. Развиваемые здесь идеи более созвучны таким концепциям, как адаптационная медицина, активационная медицина, специфическая сопротивляемость организма [13, 14]. Однако принципиально новым в наших работах является длительное сохранение адаптированного состояния, достигаемого однократным воздействием, в отличие от вышеперечисленных примеров, где требуется постоянное поддержание этого особого состояния организма.

Для обсуждения представленных результатов о стабилизации генома малыми дозами ионизирующего излучения нам кажется уместным привлечь гипотезу, высказанную в работе [15], о смене стратегий развития, применяемых живыми существами в процессе эволюции. При определенных условиях популяция может перейти к стратегии "К", отличающейся повышенной резистентностью к мутагенным факторам, низким темпом размножения, уменьшением частоты раковых заболеваний

и увеличенным сроком жизни. В этой работе предполагается, что основным фактором, переключающим организм на новую стратегию, являются активные формы кислорода. В то же время известно, что при воздействии радиации важным, если не основным, повреждающим фактором являются те же активные формы кислорода. Таким образом, в рамках этой гипотезы можно предполагать, что однократное радиационное воздействие способно переводить организм в устойчивое состояние.

Представленные данные позволяют сделать вывод, что малые дозы ионизирующей радиации подавляют рост уровня цитогенетических нарушений, обусловленный старением, до уровня ниже спонтанного, т.е. переводят организм в новое устойчивое состояние, отличающееся повышенной стабильностью генома. Это явление открывает новое направление в биологии — исследование обнаруженного эффекта стабилизации генома и возможности в дальнейшем его использования в медицине.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Olivieri G., Bodycote J., Wolff S.* // Science. 1984. V. 223. P. 594–597.
2. *Даренская П.Г., Кознова Л.Б., Акоев И.Г., Невская Г.Ф.* Относительная биологическая активность излучений. Фактор времени облучения. М.: Атомиздат, 1968. 376 с.
3. *Stecca C., Gerber G.B.* // Biochem. Pharmacol. 1998. V. 55. P. 941–951.
4. *Котеров А.Н., Никольский А.В.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. № 6. С. 648–662.
5. *Балакин В.Е., Заичкина С.И., Клоков Д.Ю. и др.* // ДАН. 1998. Т. 363. № 6. С. 843–845.
6. *Klokov D.Yu., Zaichkina S.I., Rozanova O.M. et al.* Abstr. Book. XI Intern. Congr. on Radiation Research. Dublin, 1999. P. 255.
7. *Заичкина С.И., Клоков Д.Ю., Розанова О.М. и др.* // Генетика. 1998. Т. 34. № 7. P. 1013–1016.
8. *Кузин А.М.* Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.: Наука, 1995. 158 с.
9. *Azzam E.I., Toledo S.M., Raaphorst G.P., Mitchell R.E.J.* // Radiat. Res. 1996. V. 146. P. 369–373.
10. *Керим-Маркус И.Б.* // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т. 38. С. 672–683.
11. *Dominguez I., Panneerselvam N., Escalza P. et al.* // Mutat. Res. 1993. V. 301. P. 135–141.
12. *Дурнев А.Д., Середенин С.Б.* Мутагены. Скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. М.: Медицина, 1998. 328 с.
13. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 1990. 224 с.
14. *Меерсон Ф.З.* Концепция долговременной адаптации. М.: Дело, 1993. 138 с.
15. *Скулачев В.П.* // Биохимия. 1998. Т. 63. № 11. С. 1570–1579.