

УДК [57+61]::577:616-006.6:616.65:615.849:575.224.23:612.112.94:539.1.047

РОЛЬ “НЕМИШЕННЫХ ЭФФЕКТОВ” В РЕАКЦИИ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА НА РАДИАЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

© 2019 г. **И. И. Пелевина**¹, **В. В. Петушкова**^{1,*}, **В. А. Бирюков**², **А. В. Аклеев**^{3,4}, **Е. А. Нейфах**¹, **Н. Г. Минаева**², **О. В. Ктигорова**¹, **А. В. Алещенко**^{1,5}, **Р. И. Плешакова**¹

¹ Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия

² МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ Минздрава России, Обнинск, Россия

³ Уральский научно-практический Центр радиационной медицины, Челябинск, Россия

⁴ Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

⁵ Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН, Москва, Россия

*E-mail: pele@chph.ras.ru

Поступила в редакцию 16.11.2018 г.

“Немишенные эффекты” – способность передачи изменений от облученных клеток (клеток-мишеней для радиационного воздействия) к необлученным. В статье приводится краткий обзор российских исследований в данной области за период 1985–2018 гг., посвященных проявлениям “немишенных эффектов” как реакции клеток человека на радиационное воздействие в разных условиях. Начальные исследования относятся к зоне Чернобыльской катастрофы и были проведены в первые годы после аварии, недавние – строятся на изучении феномена на материалах медицинской проблематики и хронического облучения населения Челябинской области. В обзоре нашли отражение новые данные, полученные коллективом и относящиеся к радиационному “эффекту свидетеля” и адаптивному ответу.

Ключевые слова: “немишенные эффекты”, радиационно-индуцированный “эффект свидетеля”, адаптивный ответ, радиочувствительность, катастрофа на ЧАЭС, брахитерапия, хроническое облучение, лимфоциты периферической крови человека

DOI: 10.1134/S086980311903010X

Настоящий обзор относится к циклу исследований, имеющих целью изучение явления, известного в радиобиологии как “немишенные эффекты”, которые заключаются в способности передачи изменений от облученных клеток (т.е. клеток-мишеней для радиационного воздействия) к необлученным. Показано, что при этом действуют два механизма – межклеточные взаимодействия и секретируемые факторы, которые могут передаваться на расстоянии. Важность изучения “немишенных эффектов” связана с использованием результатов исследований как в теоретической радиобиологии, так и в практической медицине, а также в радиационной экологии при изучении долгосрочных последствий техногенных катастроф, оценке радиационных рисков и радиационной безопасности населения.

В последние годы очередное открытие в области “немишенных эффектов” выявило “дистанционно-индуцируемые эффекты свидетеля”. Показано, что после воздействия радиации изменения и повреждения могут передаваться не только от клетки к клетке, но и от облученных органов и тканей к необлученным, а также от целого облученного организма к необлученному, включая

высшие организмы и, предположительно, человека. Настоящее исследование – первое в рамках нового проекта, посвящено выяснению путей и особенностей формирования и проявлениям дистанционно-индуцируемых “немишенных эффектов” в клетках человека.

Обращаясь к новейшим тенденциям в области исследования “немишенных эффектов”, можно сказать, что умы радиобиологов всего мира занимает поиск механизмов упомянутого дистанционно-индуцированного радиационного “эффекта свидетеля” у животных, тогда как изучение проявлений “немишенных эффектов” у человека рассматривается почти исключительно в целях использования в практической медицине. В итоге некоторые весьма значимые для медицины и радиотерапии теоретические аспекты остаются без внимания. Изучение дистанционно-индуцированных радиационных эффектов у человека видится важной задачей радиобиологии.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

С восьмидесятых годов прошлого века наш коллектив уже занимается различными проявле-

ниями эффектов, не подчиняющихся классическим представлениям радиобиологии — нестабильностью генома, адаптивным ответом, “эффектом свидетеля”. Удивительное совпадение в том, что, по сути, занимаясь “немишенными эффектами”, мы еще не знали из мировой литературы о существовании такого понятия. Первые твердые экспериментальные доказательства и описания “немишенных эффектов” — способности передачи изменений, повреждений от облученных клеток к необлученным (radiation-induced non-targeted effects) в научной литературе появятся намного позже. Работы нашей группы начались до Чернобыльской катастрофы (1986 г.) и получили развитие после нее, а именно, в прилегающих к атомной станции районах, где значительное количество людей в течение многих лет подвергалось воздействию радиации в малых дозах [1–9].

В зоне аварии на ЧАЭС работал, в составе радиоэкологической экспедиции РАН под руководством И.Н. Рябова, большой коллектив сотрудников, специализировавшихся в различных направлениях радиационной биологии. Одной из групп руководила И.И. Пелевина (в группу входили Г.Т. Афанасьев, А.А. Альферович, В.Я. Готлиб, А.А. Конрадов, А.С. Саенко, Б.И. Сынзыныс, аспиранты, студенты). Работы проводились с 1986 по 1992 г. вплоть до распада СССР и прекращения доступа в Чернобыльскую зону, поэтому перечислять каждый раз всех авторов не имеет смысла — это коллективные, комплексные исследования.

К началу 1990-х гг. коллектив И.И. Пелевиной с сотрудниками показал, что после облучения мышей и культуры клеток HeLa в зоне аварии на ЧАЭС (в 2 км от реактора) повреждения ДНК определяются в течение длительного времени и отмечаются в потомках облученных клеток (И.И. Пелевина и соавт. [2–10]). Этот же эффект — длительного существования повреждений обнаруживался после экспозиции клеток в 10-километровой зоне аварии на ЧАЭС. Был выявлен еще один удивительный факт: после экспозиции мышей в зоне аварии на ЧАЭС, через год и более после окончания экспозиции и помещения мышей в виварий, в коре головного мозга животных отмечалось уменьшение количества эндотелиоцитов (впоследствии отражено в работах Н.В. Любимовой и соавт., 1990–2004 [11–15]).

В 10-километровой зоне аварии на ЧАЭС, близ пос. Янов (у границы “Рыжего леса”), отмечалось сочетание воздействия всех трех типов излучения, причем на достаточно близком расстоянии дозы могли варьировать в 2–3 раза, поэтому приводятся данные, относящиеся к конкретным участкам. По γ -компоненте мощность дозы составляла 101–108 мР/ч, а согласно измерениям

индивидуальных дозиметров, находившихся под клетками с мышами и флаконами с культурой — 93–129 мР/ч. Таким образом, в среднем на экспозиционную площадку мощность дозы γ -излучения составляла 100–129 мР/ч (2.4 сГр/сут). В формировании дозы существенный вклад вносило β -излучение (40000–50000 β -частиц/см²). Были обнаружены α -частицы, 2–13 частиц/см² в разных точках площадки. [7]. Клетки с мышами и клеточными культурами (использовались мыши C57BL/6 и культура клеток HeLa) устанавливали под навесом непосредственно на чернобыльской траве, животные получали местный корм и воду, вдыхали разнесенные ветром частицы топлива АЭС с α -излучателями.

Исследовались различные аспекты биологического действия радиации в малых дозах, влияние γ -излучения на организм и клетки млекопитающих (мыши C57BL/6). Выбранные дозы облучения (приведены выше) и его мощность в зоне аварии в определенной мере соответствовали тем, которым подвергались некоторые группы “ликвидаторов”, и потому представляли сравнительный интерес [3, 7]. Большое число работ нами проведено по изучению защитного действия облучения в малых дозах (адаптивного ответа). Было показано, что в некоторых ситуациях воздействие радиации в малых дозах приводит к противоположному эффекту — повышению радиочувствительности. При экспозиции мышей, облученных в зоне ЧАЭС в низких дозах и последующем радиационном воздействии в высоких дозах через 1 год, также отмечалась их повышенная радиочувствительность [6].

В дальнейшем были исследованы клетки крови взрослых и детей, проживавших в зоне “Чернобыльского следа” (г. Новозыбков) в условиях повышенной радиоактивности. Показано, что в стимулированных лимфоцитах повышен уровень микроядер [10, 16, 17]. Отметив актуальность микроядерного теста для современного изучения радиационно-индуцированных изменений и “немишенных эффектов” у животных и человека и его значимость для настоящего обзора, скажем, что в Новозыбкове было проведено одно из первых наших исследований по влиянию длительного облучения в малых дозах на организм человека, в котором были определены явления, требовавшие дальнейшего изучения. Выявлены снижение способности к адаптивному ответу и повышение радиочувствительности у взрослого населения зоны чернобыльского загрязнения, а также значительное уменьшение частоты лиц с выявляемым адаптивным ответом среди детей Новозыбкова по сравнению с московскими сверстниками (всего в г. Новозыбков и г. Москва были обследованы 434 ребенка в возрасте от 3–13 лет) [10, 18].

Сделано заключение, что воздействие радиации в малых дозах на биологические объекты, находящиеся в зоне Чернобыльской аварии, приводит к индукции нестабильности генома, которая является одним из проявлений “немишенных эффектов” [17]. Эта нестабильность регистрировалась как по повышенному уровню клеток с микроядрами в далеких потомках облученных клеток, так и по повышенной радиочувствительности мышей, регистрируемой через длительное время после воздействия на них радиации [6–9]. Из большого числа данных, которые к настоящему времени (далеко не все) опубликованы, можно сделать вывод: с проявлениями “немишенных эффектов” необходимо считаться, особенно в экспериментальных и эпидемиологических исследованиях.

В течение последних двух десятилетий роль и механизмы “немишенных эффектов” начали широко обсуждаться в мировой науке. Многократно было описано, что к “немишенным эффектам” можно отнести целый ряд явлений. Так, нестабильность генома проявляется в течение длительного времени в потомках облученных клеток; адаптивный ответ (АО) – защитное действие к высоким дозам после воздействия в малых; гормезис (увеличение роста и темпов развития клеток и организмов, а также их потомков); трансгенерационные эффекты; многократно обсуждаемый bystander effect, в переводе эффект свидетеля (ЭС), который, как уже говорилось выше, заключается в передаче повреждений от облученных клеток необлученным при непосредственном контакте или благодаря секретлируемым агентам разной природы [19–24].

По определению Моргана (W.F. Morgan, 2015 [21]), “немишенные эффекты” – каскад сигнальных процессов, обнаруживаемых в необлученных клетках, получивших сигналы от облученных, регистрируются не обязательно во всех типах клеток, зависят от времени анализа, дозы и типа излучения. Сигналы, получаемые от облученных клеток, можно считать определенным стрессом, который, по Селье (1979) [23], “...есть неспецифический ответ организма на любое предъявленное ему требование”. Можно полагать, что клетка переходит при этом в другое физиологическое состояние, при котором будут реагировать самые разные системы, “...клетка испытывает неспецифическую потребность осуществить приспособительные функции и тем самым восстановить нормальное состояние”. Эти сигналы можно считать “сигналами опасности”, приводящими в движение все системы клеток и способными изменить все функции клеток и ее реакцию на последующие события.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ

В ряде работ (И.С. Колесникова, И.Е. Воробцова, 2011 [25]; М.М. Антошина и др., 2017 [26]), в том числе с нашим участием, была показана своего рода идеальная модель дистанционно-индуцированного “эффекта свидетеля”, созданная путем совместной культивации *in vitro* лимфоцитов разнополюх доноров. Показателями наличия изменений в первом и другом случаях стало увеличение числа лимфоцитов с хромосомными aberrациями. Морфологические отличия лимфоцитов мужчин и женщин позволяют распознавать клетки облученных и здоровых доноров. И.Е. Воробцовой и И.С. Колесниковой [25] было выявлено, что необлученным клеткам здоровых людей в среде, имитирующей естественную, передаются радиационно-индуцированные изменения клеток противоположного пола, предварительно облученных в адаптирующей дозе.

М.М. Антошиной и др. [26] было показано, что принцип дистанционной передачи изменений от наблюдаемых *in vitro* облученных клеток человека к необлученным клеткам действует не только применительно к радиации, но и в отношении генотоксического воздействия опухолей. Была проведена совместная культивация лимфоцитов больных раком предстательной железы (РПЖ) мужчин и здоровых женщин. Клетки при этом были связаны посредством искусственной среды, которой послужила смесь, приготовленная из плазмы крови больных и здоровых доноров (1 : 1) с питательным раствором. Увеличение числа микроядер и хромосомных aberrаций в лимфоцитах здоровых женщин свидетельствовали о том, что клетки опухоли оказывают существенное генотоксическое действие на нормальные лимфоциты периферической крови, что, по-видимому, обусловлено механизмом, подобным радиационно-индуцированному “эффекту свидетеля”.

Те же принципы взаимодействия облученных и необлученных клеток будут рассмотрены в данной работе *in vivo* в организме человека. Достаточно сложно выявить ситуации, при которых радиационное воздействие на организм человека осуществлялось бы в высоких дозах при локальном влиянии. Однако удалось определить и исследовать достаточно показательный случай, с определенными оговорками демонстрирующий проявления “немишенных эффектов”, формируемых преимущественно дистанционному типу: современный метод радиотерапии – брахитерапия. Адаптивный ответ был показан на многих объектах, а вот сравнительный анализ адаптивной способности лимфоцитов у людей, подвергшихся преимущественно внешнему γ - и внутреннему β -излучению, проводился впервые и представляет определенный научный интерес. Именно анализ данных из области практики бра-

хитерапии и хронического облучения жителей Челябинской области был использован в данном исследовании для изучения и демонстрации принципов действия “эффекта свидетеля” и “адаптивного ответа” *in vivo* в клетках человека. Механизмы этих процессов обсуждаются в зарубежных и отечественных работах и коротко отражены в соответствующих разделах настоящей статьи.

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ “ЭФФЕКТ СВИДЕТЕЛЯ”

Радиационно-индуцируемый “эффект свидетеля” (ЭС) может быть вызван разными типами излучений: α , β , γ , рентгеновским, УФ. ЭС может быть индуцирован не только радиационным воздействием, но и химическими соединениями, гипертермией (тепловой шок) и другими агентами, вызывающими стресс. Взаимодействие облученных клеток (клеток-мишеней) с необлученными происходит двумя путями: а) при контакте с облученными или б) при воздействии среды от ранее облученных [27, 28].

Облученные клетки при кокультивировании с необлученными передают сигналы, вызывая образование микроядер (МЯ) и повышение оксидативного статуса в течение 5–6 ч. Но для передачи сигналов они должны осуществлять взаимодействия гар’ов. Далекое потомство клеток свидетелей (ЭС) также обладают теми же изменениями. Взаимодействие гар’ов происходит при посредстве белка коннексин 26 (Cx26) или Cx43, в то время как при помощи Cx32 происходит защитный эффект. Предполагается, что ЭС-клетки, первоначально получившие сигнал от клеток, экспрессировавших коннексин 26 (Cx26) или Cx43 погибают, а выживают только клетки, экспрессировавшие Cx32, содержащие повреждения ДНК в течение нескольких пассажей [29].

При этом среда от облученных клеток содержит экзосомы, липиды, мРНК, микроРНК и др. В необлученных клетках определяются повреждения ДНК, потеря выживаемости, репродуктивная гибель, происходит мобилизация внутриклеточного кальция, потеря потенциала митохондриальной мембраны, повышается уровень оксидативного стресса, индуцируются двунитиевые разрывы ДНК (образование фокусов γ -H2AX), метилирование, апоптоз. Дальнейшее изучение ЭС предполагает, что свободно-радикальные продукты, белки репарации, цитокины, внеклеточная ДНК (вк ДНК), микроРНК, мембранные молекулы – основные факторы, выделяемые из облученных клеток, переносятся в необлученные при непосредственной коммуникации через гар’ы и рецепторы, или через циркулирующую систему сред.

По-видимому, ЭС сопряжен с молекулами типа аминокислот, серотонина, L-DOPA, глицина, никотина, цитохрома, ионами кальция. Все эти факторы приводят к образованию микроядер, СХО, разрывов ДНК, окислению ДНК, апоптозу, активации генов, мутациям, злокачественной трансформации, изменению экспрессии белков, длительной гибели. Несомненно, большая роль отводится свободно-радикальным продуктам (ROS). Образование митохондриальных ROS является основным триггером для инициации апоптоза. Активируется каспаза 9, затем каскад протеолитических ферментов, разрушение митохондриальной мембраны и фагоцитоз клетки. Генерация ROS зависит от специфической формы СУР, вступления вторичного электрона в Р450-цикл, наличия и природы субстрата. ROS, метаболические белки COX2, разные пути сигналинга, включая NF κ B-1, TNF- α , COX2, – это другой стресс путь сигналов через Nrf2 [30].

Повреждение ДНК индуцирует активацию генов *ATM* – *TP53*; ATM приводит к активации NF- κ B сигналинга, за которым следует NF κ B – зависимая экспрессия генов, включая IL-8, TNF- α , COX2, iNOS, а также образование простагландинов E (PGE), ROS и NO. Взаимодействия с использованием цитокина и фактора роста стимулируют ЭС в клетках с соответствующими рецепторами путем паракринного механизма, что приводит к индукции клеточного сигнала. Важная группа белков, называемых “коннексины”, формирует взаимодействие гар’ов. Следует отметить, что только клетки, содержащие протеинкиназы и ATM, генерируют сигналы для индукции ЭС; это же относится к белку p53. Также необходимы для индукции сигнала интерлейкина (6,8), а также лиганды TGF- β 1, TNF- α , лиганд апоптоза TRAIL и Fas.

Одной из наиболее актуальных в настоящее время проблем является обсуждение роли ROS. Радиация является триггером изменений в мРНК и индуцирует повышенное образование ROS [31], из чего можно сделать вывод о том, что повреждения, вызываемые облучением в малых дозах, являются результатом, в основном, действия ROS. Большое значение в проявлении ЭС имеет концентрация ROS. Они образуются в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. Повышение содержания ROS в облученных клетках может являться индуцирующим сигналом для ЭС-клеток, возникают повреждения ДНК, отмечается “выход” интерлейкина-6. Сигналинг осуществляется путем TgF- β и NO [32]. Свободная от клеток ДНК (СС ДНК) в среде и сывортке (*in vivo*) может вызывать образование ROS в ЭС клетках, а затем полимеризацию, транспозицию гомологичных локусов в ядре, образование актиновых стресс-волокон, активацию экспрессии рибосомальных генов. Радиация изменяет экспрессию некоторых

микроРНК в облученных клетках и клетках ЭС, но, по-видимому, они не являются первичными молекулами, вызывающими ЭС.

Ранее нами было показано, что у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, подвергшихся воздействию радиации в малых и средних дозах, повышены уровни токсичных продуктов ROS – липоперекисей и ряда альдегидов (например, малонового), образующихся по свободно-радикальному механизму [33]. При этом облученные женщины-ликвидаторы через ряд лет имели потомство с повышенными уровнями ROS и сниженными уровнями незаменимых биоантиоксидантов (BAO, витамины E и A), кореллирующими с радионагрузками матерей [34]. У детей, родившихся от матерей в отдаленный период после их облучения, наряду с радиогенным ROS-стрессом и дефицитом BAO, выявлены нарушения хромосом лимфоцитов периферической крови, свидетельствующие о соматическом гипермутационном процессе [35].

Некоторые клетки не способны генерировать ЭС; может наблюдаться отсутствие гар-взаимодействия, насыщение рецепторов сигналами, имеет значение статус теломераз, генетическая конституция, окружающие условия, тип агента и клеток, величина дозы, выбор критериев, выбранное время наблюдения [36]. Эффект свидетеля индуцируется факторами, выделяемыми из клеток, подвергшихся воздействию агентов, вызывающих стресс. Реакция на эти агенты может носить повреждающий и благоприятный характер [36]. Дело в том, что необлученные клетки, т.е. “клетки-свидетели”, могут также выделять соединения, которые влияют на клетки-мишени, индуцируя защитный эффект.

Данные о радиационно-индуцированном “эффекте свидетеля” *in vivo* были показаны в совместных наших исследованиях с сотрудниками МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России применительно к клинической практике использования брахитерапии. Изучался пример формирования дистанционно-индуцированного “эффекта свидетеля” в организме человека, который связан с современным типом лечения РПЖ – брахитерапии, заключающийся в том, что в ткани предстательной железы имплантируются многочисленные источники, подводящие к пораженному органу очень высокую для организма, до 140 Гр и выше по суммарной лучевой нагрузке, дозу облучения. Основными видами брахитерапии при раке предстательной железы являются низкоэнергетическая и высокоэнергетическая. При низкоэнергетической выполняется имплантация на постоянной основе микроисточников низкой мощности дозы, содержащих изотопы ^{125}I , ^{103}Pd , ^{131}Cs . Высокоэнергетическая брахитерапия представляет собой технику лечения, при которой облучение опухоли происхо-

дит за счет временного контакта с тканью предстательной железы источников высокой мощности дозы от 12 Гр/ч и выше, содержащих изотопы ^{192}Ir , ^{60}Co , ^{137}Cs . При обоих способах происходит только местное облучение опухоли, именно этот принцип лежит в основе метода лечения, предполагающего, что другие ткани и органы затронуты лучевыми событиями не будут [37]. Изменения в организме больного регистрируются при этом по уровню ПСА, являющемуся главным показателем эффективности лечения.

Практика данного типа лечения в России начиналась с низкоэнергетической брахитерапии. С 2000 по 2016 г. силами трех филиалов “НМИЦ радиологии” было выполнено 1187 имплантаций микроисточников ^{125}I как под УЗ-контролем, так и под контролем спиральной компьютерной томографии (СКТ). Возраст пациентов, которым была проведена низкоэнергетическая брахитерапия, составлял от 47 до 77 лет, в среднем – 60.5 лет. Сумма баллов по Глиссону варьировала от 6 до 8. Среднее значение уровня ПСА до лечения составило 8.3 нг/мл. Объем предстательной железы перед имплантацией зарегистрирован в пределах от 13.0 см³ до 91.4 см³, в среднем 35.8 см³. Пациенты с благоприятным прогнозом по D’Amico составили 67.9% (806 больных). Пациенты промежуточной группы риска составили 23.2% (275 больных). Доля больных с неблагоприятным прогнозом заболевания составила 8.9% (106 больных). При проведении брахитерапии использовали микроисточники ^{125}I с активностями от 0.2 до 0.65 мКи.

Общая безрецидивная выживаемость, по данным ПСА, на срок наблюдения 60 мес. составила 96%. При этом в группе благоприятного прогноза больные без рецидива по ПСА составили 98.5%, в группе промежуточного прогноза – 90% и доля пациентов в группе с неблагоприятным прогнозом без признаков рецидива на срок наблюдения 5 лет составила 98.1%. Следует отметить, что больные в группах с промежуточным и неблагоприятным прогнозами получали гормональное лечение в адьювантном режиме на срок от 6 до 24 мес. Из осложнений, имеющих отношение к теме данного исследования, следует отметить постлучевой уретрит 3-й степени (RTOG) зарегистрирован у четырех пациентов (0.34%). У трех больных (0.25%) выявлена стриктура уретры. Явления лучевого ректита 2-й степени (RTOG) отмечены в 0.1% случаев (1 пациент), 3-й степени – также у одного больного (0.1%) [37].

Высокоэнергетическая брахитерапия применяется в России с 2016 г. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России – проводилось лечение больных локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы с использованием высокоэнергетической брахитерапии (^{192}Ir) в моно- и со-

четанном с дистанционной лучевой терапией режимах. На данный момент максимальный срок наблюдения за больными, которым выполнялась высокоомощностная брахитерапия, составляет 31 мес. У всех пациентов низкого уровня онкологического риска, в монорежиме, отмечено снижение уровня ПСА, в среднем ниже 1.2 нг/мл. Большинство пациентов с умеренным и высоким уровнями онкологического риска в настоящее время завершили курс 3-D конформной ДЛТ в комбинации с гормональной терапией. Уровень ПСА в данной группе наблюдения составляет в среднем ниже 1.0 нг/мл. Из клинически значимых осложнений, отмеченных при проведении лечения 325 больных РПЖ, следует отметить дизурические явления выше 2-й степени тяжести (RTOG), которые зарегистрированы в 1.0% случаев. Реакции со стороны прямой кишки отмечены среди пациентов, получающих сочетанное лучевое лечение, и не превысили токсичности 1-й степени тяжести (RTOG) [38].

Воздействие на опухоль ионизирующей радиации в клинических дозах вызывает повреждения ДНК, ведущие к активации гена *ATM* и белков репарации, вслед за чем происходит изменение путей сигналинга, ответственного за выживаемость клеток и апоптоз. Радиация вызывает активацию семейства ERBB и других тирозинкиназ, ведущую к активации ROS и многочисленным защитным путям сигналинга (например, АКТ и ERK1/2), которые меняют функции факторов транскрипции и апоптотический порог клеток. Начальная радиоиндуцированная активация ERK1/2 может стимулировать расщепление и выход паракринных лигандов, что вызывает отсроченную реакцию межклеточного сигналинга в облученных и в необлученных клетках-свидетелях [39].

Таким образом, сигналы на клеточном уровне могут способствовать активации мембранных рецепторов, которые дают обратный сигнал в цитоплазму. Цитозольный сигналинг может также вызвать выход мембранных паракринных факторов, при котором паракринные исходящие сигналы меняются на входящие, направленные внутрь клетки. Конечным следствием этих сигнальных событий после многочисленных экспозиций может быть репрограммирование облученных и необлученных затронутых клеток в аспекте выживаемости, приводящее к изменению скорости митогенетических процессов, при которых генотоксический стресс вызывает гибель клеток. Ингибирование в одном или нескольких путях сигналинга, ответственного за выживаемость клеток, приводит к повышению радиочувствительности [39].

Одним из проявлений дистанционно-индуцированного “эффекта свидетеля” в данном случае можно считать появление у больных абскопальных (от англ. слова *abscopal* — “не в месте облуче-

ния”) эффектов, т.е. радиационно-индуцированных изменений в тех органах и тканях, которые не подвергались облучению. Ими затрагиваются, прежде всего, близлежащие органы и ткани, но изменения, исходя из теории “немишенного эффекта”, могут быть выявлены в клетках любых отдаленно расположенных органов. В недавние годы за рубежом проводился ряд исследований, выявивших особенности формирования изменений в необлученных органах и тканях млекопитающих при локальном радиационном воздействии на клетки их организма. Так, при облучении головного мозга, сердца, тазовой области крыс и мышей радиационно-индуцированные изменения обнаруживаются в образцах легких животных [40, 41]. Подобные явления встречались и в нашей практике изучения радиационно-индуцированных “эффектов свидетеля” у человека. Как показали новые исследования, моделирующие радиотерапию и проведенные на млекопитающих, перспективы поиска методов сокращения числа и степени тяжести побочных эффектов локального радиационного воздействия в медицинских целях связаны именно с изучением возникающих изменений как проявлений радиационно-индуцированного “эффекта свидетеля”, в том числе формируемого по дистанционному типу [42–44].

В случае с новой практикой терапии ^{192}Ir , в нашем исследовании имеются некоторые данные, показывающие изменения в лимфоцитах периферической крови больных, которые приводятся в табл. 1. Как следует из таблицы, у больных возрастает число aberrаций хромосомного типа и нет возрастания частоты aberrаций хроматидного типа (табл. 1).

Применительно к проведенному исследованию лимфоциты периферической крови также выступают в роли маркеров, биологических детекторов реакции организма на радиационное воздействие. Возможное наличие лимфоцитов с aberrациями у больных РПЖ до лечения следует связывать с генотоксическим воздействием опухоли. Возрастание числа aberrаций хромосомного типа говорит о наличии радиационно-индуцированных изменений в организме человека, формируемых по принципу “эффекта свидетеля”. Конечно, следует учесть, что лимфоциты протекают через предстательную железу, соприкасаясь с поврежденными клетками. Имеет место два типа “эффекта свидетеля”. Один — при контакте с поврежденными клетками, второй — на расстоянии и через среду. Исследование показывает важность учета “немишенного эффекта” для оценки эффективности, возможных побочных эффектов и долгосрочных результатов применения брахитерапии.

Таблица 1. Частота aberrаций хромосом в лимфоцитах больных РПЖ после высокомогнотной брахитерапии ¹⁹²Iг (приведены средние значения ± SE).

Вариант	Число обследованных	Доля aberrантных клеток, %	Количество aberrаций на 100 клеток	Количество хроматидных aberrаций на 100 клеток	Количество хромосомных aberrаций на 100 клеток
Больные до лечения	17	0.913 ± 0.199	1.090 ± 0.307	0.392 ± 0.119	0.698 ± 0.328
После БТ	13	3.472 ± 0.419***	3.581 ± 0.448***	0.725 ± 0.209	2.857 ± 0.315***

*** $p < 0.001$, t -критерий Стьюдента.

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ АДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ

Радиационно-индуцированный адаптивный ответ (АО) заключается в уменьшении радиочувствительности клеток и организмов в целом после воздействия вначале малой дозой радиации, а затем — повреждающей дозой. Механизмы феномена характеризуются множественностью и отличны от способов формирования “эффекта свидетеля”. Удивительной и трудно объяснимой чертой является свойство изменчивости механизмов: “Даже для одного биологического объекта существует большое число возможностей и путей формирования АО, причем невозможно предсказать, какой путь будет реализован в условиях конкретного эксперимента” [45, 46]. О сложности явления говорит и тот факт, что нередко вместо АО наблюдается обратный эффект — повышение радиочувствительности.

В радиационной биологии не одно десятилетие ведутся споры и обсуждения относительно возможности признания главенствующей роли того или иного процесса в формировании адаптивного ответа. Трудно высказать мнение о том, есть ли единый механизм формирования АО. Скорее можно полагать, что существует множество механизмов, которые зависят от дозы облучения, типа облучения, облучаемого объекта и т.д. В разное время предлагались и стимуляция репарации при воздействии в малых дозах, и активация антиоксидантной защиты, ликвидация повреждений до репарации и другие гипотезы, однако не все они подтверждаются на молекулярном уровне. К настоящему времени опубликованы бесчисленные работы, посвященные механизмам формирования АО, однако большинство авторов отмечают, что в целом эти механизмы остаются неизвестными, несмотря на выяснение многих аспектов. АО показан на множестве биологических объектов, но предметом значительной части исследований в области изучения механизмов АО у человека стали лимфоциты периферической крови, которые можно считать моделью многих значимых процессов в организме.

Сложную совокупность механизмов адаптивного ответа можно было бы объяснить, приняв во внимание упоминавшуюся теорию, согласно которой главной особенностью действия радиации в малых дозах, как и других повреждающих химических и физических воздействий, является генерация “сигнала опасности”, переводящего клетку в иное физиологическое состояние. В этом состоянии клетка мобилизует все защитные механизмы и способы поддержания гомеостаза, что и приводит к формированию повышенной ее устойчивости к последующим радиационным воздействиям. Такое “иное” состояние клетки авторы гипотезы именуют также “стрессом”, что можно принять все же скорее как образное сравнение, так как аналогии с состоянием стресса на уровне организма, в котором непременно участвуют гормональные реакции, оно не имеет.

На материалах последних исследований, проведенных нашей группой в 2018 г., осуществлен сравнительный анализ адаптивной способности лимфоцитов крови у людей, подвергшихся преимущественно внешнему γ - и внутреннему β -излучению в зоне радиационного загрязнения Челябинской области. Первую группу исследуемых составили 33 жителя прибрежных сел р. Теча, расположенных в верховьях реки, у которых преобладающий вклад вносило внешнее γ -излучение. В группу сравнения вошли лица, проживавшие на незагрязненных территориях Челябинской области в близких социально-экономических условиях и имеющих одинаковый характер медицинского обслуживания. Средний возраст обследованных лиц в группе составил 69.1 года (63–76). Группу людей с преимущественным воздействием внутреннего β -излучения (изучаемая группа № 2), составили 28 человек, проживавших в прибрежных селах среднего течения р. Теча, в возрасте 51–87 лет (в среднем 64.0 года).

Изучалось влияние двух видов излучений (γ и β), обладающих близкой относительной биологической эффективностью в отношении индукции АО в лимфоцитах периферической крови человека (ЛПКЧ) в режиме хронического воздействия. В данной работе проводилось исследование ча-

стоты лимфоцитов периферической крови с микроядрами у жителей, которые были облучены вследствие проживания на берегах р. Теча. Р. Теча была загрязнена жидкими радиоактивными отходами Производственного объединения “Маяк” (ПО “Маяк”).

Наибольшие значения мощностей доз γ -излучения отмечались в период массивированных сбросов 1950–1951 гг. и достигали в августе 1951 г. от 50000 мкР/с (180 Р/ч) у места сброса до 1500 мкР/с на берегу Метлинского пруда и до 100 мкР/с на берегу Течи вблизи населенного пункта Теча-Брод (18 км от места сброса) [47].

Население прибрежных сел р. Теча подверглось внешнему и внутреннему облучению. Доза внешнего облучения сформировалась за счет γ -излучающих радионуклидов (главным образом, ^{137}Cs , ^{85}Zr , ^{85}Nb , $^{103,106}\text{Ru}$). Основными источниками внешнего воздействия γ -излучения являлись донные отложения и пойменные почвы, а также некоторые участки территории населенных пунктов, загрязненные в результате хозяйственной деятельности (полив огородов, перенос радионуклидов с экскрементами сельскохозяйственных животных и т.п.).

Основными источниками внутреннего облучения населения в первые годы отмечены ^{90}Sr , ^{89}Sr , ^{137}Cs и другие изотопы, поступившие в организм с речной водой и продуктами местного производства (молоко, рыба, овощи с поливных огородов и т.п.). Основным дозообразующим радионуклидом после проведения защитных мероприятий являлся ^{90}Sr из-за его способности накапливаться и длительное время удерживаться в костной ткани. Для оценки дозовых нагрузок от инкорпорированных радионуклидов использовали данные по индивидуальному содержанию ^{90}Sr , измеренному на специализированном спектрометре излучений человека (СИЧ-9.1), и специально разработанную дозиметрическую модель, пригодную для любого ритма поступления стронция в организм [47, 48].

Для оценки влияния ионизирующего излучения на индукцию лимфоцитов с микроядрами использовалась доза облучения красного костного мозга (ККМ), которая в значительной степени сформировалась или за счет инкорпорированного в костную ткань ^{90}Sr , или за счет ^{137}Cs и внешнего γ -излучения. Для всех обследованных людей, включенных в исследование, были учтены индивидуальные дозы облучения на красный костный мозг. Дозы были рассчитаны на основе дозиметрической системы TRDS 2009.

Средняя накопленная доза на красный костный мозг у людей первой группы составила 1.23 Гр, при этом диапазон доз составил от 0.08 Гр до 2.6 Гр. Большая часть облученных людей (54%) подвергалась радиационному воздействию на

ККМ в дозовом диапазоне от 0.6 до 1.49 Гр. У 13% обследованных людей доза на ККМ была ниже 0.59 Гр и у 13% – выше 2 Гр. Индивидуальные оценки доз облучения ККМ у обследуемых лиц второй группы составили 0.02–2.05 Гр (в среднем 1.15 Гр).

Использовали микроядерный тест с цитокINETическим блоком с помощью цитохалазина В, стандартные методы облучения и анализа проб. Препараты анализировали с помощью световой микроскопии; подсчет клеток проводили с использованием протокола анализа лимфоцитов с микроядрами разработанного “International Collaborative Project on Micronucleus Frequency in Human Populations (HUMN)”. Статистический анализ осуществляли в программных пакетах SPSS Statistic 17.0, Excel 2010.

Адаптивный ответ лимфоцитов периферической крови у жителей прибрежных сел р. Теча, подвергшихся радиационному воздействию, был исследован ранее. В работе А.В. Аклеев и др., 2004 [49] было обнаружено статистически значимое снижение числа облученных лиц с адаптивным ответом в лимфоцитах периферической крови по сравнению с контрольной группой. Настоящее исследование позволило оценить влияние внешнего γ -излучения и внутреннего β -излучения на индукцию АО.

В первой группе жителей прибрежных сел р. Теча средний спонтанный уровень частоты лимфоцитов с микроядрами составил $14.2 \pm 8.2\%$ при диапазоне индивидуальных значений 2–38%. Далее нами было проведено сравнение частоты лимфоцитов периферической крови с микроядрами после дополнительного острого γ -облучения в дозе 1 Гр и после облучения в адаптирующей дозе (0.05 Гр) и последующего облучения в повреждающей дозе (1 Гр) в сравниваемых группах облученных людей. После дополнительного облучения *in vitro* в дозе 1 Гр произошло 9–13-кратное увеличение частоты ЛПК с МЯ в группах облученных лиц по сравнению со спонтанным уровнем. Частоты лимфоцитов с МЯ после радиационного воздействия *in vitro* в дозе 1 Гр составили $122.1 \pm 39.4\%$ (58–216%) и $130.0 \pm 41.0\%$ (40–250%) в первой и во второй группах облученных людей соответственно. Таким образом, различий в радиочувствительности лимфоцитов между группами людей, подвергшихся воздействию преимущественно внешнего γ -излучения и внутреннего β -излучения, отмечено не было.

Не выявлено и изменений радиочувствительности лимфоцитов ПК, предварительно облученных в адаптирующей дозе 0.05 Гр. После двукратного облучения (0.05 + 1.0 Гр) средняя частота лимфоцитов с микроядрами во всех исследуемых группах осталась на таком же уровне, как и при однократном облучении в дозе 1 Гр ($p > 0.05$).

Таблица 2. Корреляционная связь между частотой клеток с микроядрами после дополнительного облучения в дозе 1 Гр и спонтанной частотой

Группа	Коэффициент корреляции
Облученные первой группы	$r = 0.5; p = 0.01$
Облученные второй группы	$r = 0.3; p = 0.08$

Средняя частота лимфоцитов с микроядрами в исследуемых группах также не различалась. В сравниваемых группах наблюдался большой разброс значений спонтанной и индуцированной частоты лимфоцитов с МЯ. Поэтому был проведен анализ группы людей, у которых значения выходят за пределы референтных величин по частоте клеток с микроядрами.

В результате этого сравнения было обнаружено, что в первой группе несколько чаще отмечалось превышение референтного значения по спонтанному уровню клеток с МЯ по сравнению со второй группой. В то же время количество облученных людей с частотой ЛПК с МЯ, превышающей референтное значение после дополнительного облучения в дозе 1 Гр, не отличалось в сравниваемых группах.

Корреляционный анализ зависимости спонтанной частоты клеток с микроядрами и частоты клеток с МЯ после дополнительного облучения (табл. 2) показал наличие статистически значимой корреляционной связи для первой изучаемой группы облученных людей.

В первой группе облученных у 12% индивидуумов наблюдалась способность к адаптивному ответу, а у 18% индивидуумов – повышение радиочувствительности, что не отличается от второй группы облученных (табл. 3).

Эти данные подтверждают факт, что адаптивный ответ, индуцируемый при малых дозах облучения, наряду с феноменом повышения радиочувствительности, является разновидностью общебиологического явления индивидуальной стресс-реакции клетки, вызванной воздействием радиации.

В нашем исследовании сопоставление спонтанного уровня ЛПК с МЯ между мужчинами и женщинами внутри каждой из обследуемых групп статистически значимых различий не выявило. При сравнении исходного уровня ЛПК с МЯ в сравниваемых группах, сформированных с учетом половой принадлежности, статистически значимых различий также найдено не было, т.е. половая принадлежность испытуемых не влияла на характер и уровень различий. При этом дополнительное облучение в дозе 1 Гр приводило к статистически значимому понижению частоты ЛПК с МЯ относительно контрольной группы как у мужчин ($p = 0.04$), так и у женщин ($p = 0.01$).

При сравнении групп была обнаружена лишь тенденция к слабой отрицательной корреляции частоты микроядер в лимфоцитах после *in vitro* облучения в дозе 1 Гр с возрастом обследуемых. Таким образом, в нашем исследовании не было отмечено увеличения спонтанной частоты лимфоцитов с микроядрами с увеличением возраста. Результаты многочисленных подобных исследований остаются противоречивыми. Так, одни исследования выявили, что частота клеток с МЯ с возрастом увеличивается (С. Bolognesi et al., 1999; С. Bolognesi et al., 1997; Н. Nefic et al., 2013) [50]. Другие авторы (S. Bonassi et al., 1999; M. Fenech et al., 2001) [51] не показывают четкой зависимости между частотой микроядер и возрастом обследуемых лиц. Статистически значимая отрицательная корреляционная связь частоты лимфоцитов с МЯ после облучения в дозе 1 Гр с возрастом облученных людей была обнаружена только в первой группе ($r = -0.4; p = 0.03$).

Дальнейший анализ показал, что зависимость от пола, этнической принадлежности, употребления алкоголя отсутствует.

Таким образом, результаты исследования не дали доказательств, что пролонгированное воздействие внешнего γ - и внутреннего β -излучения способно по-разному индуцировать АО в условиях хронического радиационного воздействия. В отдаленные сроки после начала хронического радиационного воздействия АО у жителей прибрежных сел р. Теча индуцируется не чаще, чем повышение радиочувствительности.

Таблица 3. Распределение обследованных индивидуумов по характеру ответа на адаптирующее облучение

Группа	Адаптивный ответ		Повышение радиочувствительности		Нет изменений в реакции на адаптирующее воздействие	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Облученные первой группы	4	12	6	18	23	70
Облученные второй группы	4	13	4	13	22	74

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа сочетает цели научного обзора и лабораторных исследований, посвященных роли “немишеннных эффектов” в реакции клеток и организмов на радиационное воздействие. В последние годы обсуждаются наименее изученные с точки зрения механизмов и проявлений дистанционно-индуцируемые “немишеннные эффекты”, к которым и относится новый цикл наших исследований. В дальнейшем предполагается получить ответ на малоизученные проявления “немишеннных эффектов” на уровне организмов разного типа, относящихся к беспозвоночным (ракообразные) и позвоночным (рыбы, млекопитающие). Комплексное исследование “дистанционно-индуцируемого эффекта свидетеля” на перечисленных животных и человеке будет проведено впервые.

Относительно животных дистанционно-индуцируемые изменения будут рассмотрены на уровне популяции, предполагается получить данные о передаче радиационно-индуцированных изменений между организмами. Применительно к *Homo Sapiens* речь идет об исследовании других проявлений “дистанционно-индуцируемого эффекта свидетеля”, а именно явления, известного в медицине как “абскопальный эффект” (лучевые изменения в одних органах и тканях при радиационном воздействии на другие), изменения в лимфоцитах периферической крови больных при локальном воздействии.

Нами были изучены следующие явления:

1. Радиационно-индуцированные изменения в одних необлученных органах и тканях при радиотерапевтическом воздействии на другие, в частности, при брахитерапии онкологических заболеваний. Приведены данные о радиационно-индуцированных изменениях в лимфоцитах больных, регистрируемых по хромосомным aberrациям, и абскопальных эффектах при локальном воздействии на РПЖ. Было показано, что подобные изменения формируются по принципу радиационного “эффекта свидетеля”.

2. Впервые проведен сравнительный анализ адаптивной способности лимфоцитов крови у людей, подвергшихся преимущественно внешнему γ - и внутреннему β -излучению. Исследование не выявило различий в адаптивной способности лимфоцитов крови у людей двух групп.

Разумеется, план настоящего проекта, являясь обзором достаточно широкого числа проявлений “немишеннных эффектов”, не претендует на проведение всестороннего исследования по каждому из упомянутых “немишеннных эффектов” с использованием данных о человеке. Полученные результаты позволяют сделать выводы относительно важной роли дистанционно-индуцированных “немишеннных эффектов” в реакции клеток

человека на облучение. Изучение данных явлений необходимо для определения радиационных рисков, долгосрочных последствий техногенных катастроф, медицинской практики.

Таким образом, в течение последних десятилетий были открыты эффекты, которые противоречат теории мишеней. “Немишеннные эффекты” показали, что повреждения ДНК, которые ранее всегда считались в основном летальными, на самом деле передают часть изменений другой, необлученной части популяции клеток. Этот феномен представляется очень важным, так как в корне изменяет представления о дозовой зависимости повреждающего действия радиации на живые объекты, о реакции всей популяции (от клеток до человека) и во многом требует пересмотра нашего отношения к облучаемой или подвергнутой “немишеннным эффектам” популяции.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта РФФИ 16-04-00963/18. Часть работы выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (Тема 0082-2014-0001, № АААА-А17-117040610310-6), за счет субсидии, выделенной ИХФ РАН на выполнение государственного задания, тема 0082-2014-0001 “Изучение принципов структурно-функциональной организации биомолекулярных систем, разработка методов дизайна их физико-химических аналогов и создание на этой основе биологически активных препаратов нового поколения”, № АААА-А17-117040610310-6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готлиб В.Я., Пелевина И.И., Тапонайнен Н.Я. Длительно существующие повреждения ДНК и выживаемость клеток млекопитающих // Радиобиология. 1985. Т. 25. Вып. 4. С. 435–443.
2. Готлиб В.Я., Пелевина И.И., Конопля Е.Ф., Альферович А.А., Конрадов А.А. Некоторые аспекты действия малых доз радиации // Радиобиология. 1991. Т. 31. № 3. С. 318–325.
3. Пелевина И.И., Рябов И.Н., Рябцев И.А., Гулев Б.Ф., Готлиб В.Я., Афанасьев Г.Г., Василенко С.Н., Гуменик М.Л., Козлова Л.Е., Конрадов А.А., Макаренков В.И., Саенко А.С., Сынызын Б.И., Рождественский Л.М., Любимова Н.В. Изучение последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Итоги экспериментальных радиобиологических исследований в 10-километровой зоне аварии на ЧАЭС // Радиобиология. 1991. Т. 31. Вып. 4. С. 467–480.
4. Альферович Л.А., Готлиб В.Я., Конрадов А., Конопля Е.Ф., Пелевина И.И. Воздействие малых доз гамма-излучения на клетки млекопитающих // Изв. РАН. Сер. биол. 1992. № 1. С. 127–130.
5. Малышев В.А., Пелевина И.И., Афанасьев Г.Г., Гордиенко С.М., Губрий И.Б., Клименко Т.И., Лука-

- шова Р.Г., Петрова И.В., Сергеева Т.А. Состояние иммунной системы при воздействии малых уровней ионизирующей радиации: Исследования в 10-километровой зоне аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 1993. Т. 33. Вып. 1 (4). С. 470–471.
6. Конрадов А.А., Любимова Н.В., Пелевина И.И. Изменение радиочувствительности животных после экспозиции в зоне аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 1993. Т. 33. Вып. 1 (14). С. 499–507.
 7. Пелевина И.И., Афанасьев Г.Г., Готлиб В.Я. и др. Экспозиция клеток в культуре ткани и животных (мышей) в 10-километровой зоне аварии на ЧАЭС. Влияние на чувствительность к последующему облучению // Радиационная биология. Радиоэкология. 1993. Т. 33. № 1 (4). С. 508–520.
 8. Черникова С.Б., Готлиб В.Я., Пелевина И.И. Влияние малых доз ионизирующей радиации на чувствительность к последующему облучению // Радиационная биология. Радиоэкология. 1993. Т. 33. Вып. 1 (4). № 1. С. 537–541.
 9. Альферович А.А., Готлиб В.Я., Пелевина И.И. Возникновение микроядер в поколениях клеток HeLa, облученных в малых дозах // Изв. РАН. Сер. биол. 1996. № 3. С. 261–264.
 10. Пелевина И.И., Афанасьев Г.Г., Алещенко А.В., Готлиб В.Я., Курнешова Л.Е., Носкин В.А., Носкин Л.А., Семенова Л.П., Серебряный А.М. Радиоиндуцированный адаптивный эффект у детей и влияние на него внешних и внутренних факторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. Вып. 1. С. 106–112.
 11. Эйдус Л.Х., Любимова Н.В., Левитман М.К., Плотникова Е.Д. Исследование ранней убыли эндотелиальных клеток сосудов головного мозга крыс после локального облучения // Радиобиология. 1990. Т. 30. Вып. 2. С. 266–268.
 12. Ljubimova V.N., Levitman M.K., Plotnicova E.D., Eidus L.K. Endothelial Cell Population Dynamics in Rat Brain after Local Irradiation // Br. J. Radiol. 1991. V. 64. № 766. P. 934–940.
 13. Ljubimova N.V., Svad'bina I.V. Late Radiation Effects in the Microcirculation System of the Mouse Brain after Chronic Low-Dose Irradiation // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. № 4. С. 413–417.
 14. Ljubimova N.V., Coultas P.G, Yuen K., Martin R.F. In vitro Radioprotection of Mouse Brain Endothelial Cells By Hoechst 33342 // Br. J. Radiol. 2001. V. 74. № 877. P. 77–82.
 15. Ljubimova N., Hopewell J.W. Experimental Evidence to support the hypothesis that damage to vascular Endothelium Plays the Primary Role in the Development of the late Radiation-Induced CNS Injury // Br. J. Radiol. 2004. V. 77. № 918. P. 488–492.
 16. Pelevina I.I., Nikolaev V.A., Gotlib V.Ya. et al. Adaptive Response in Human Blood Lymphocytes after Low Dose Chronic Irradiation // Радиационная биология. Радиоэкология. 1994. Т. 34. Вып. 6. С. 805–817.
 17. Пелевина И.И., Готлиб В.Я., Кудряшова О.В. и др. Нестабильность генома после воздействия радиации в малых дозах (в 10-километровой зоне аварии на ЧАЭС в лабораторных условиях) // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. Вып. 4. С. 546–560.
 18. Пелевина И.И., Алещенко А.В., Афанасьев Г.Г., Готлиб В.Я., Кудряшова О.В., Носкин Л.А., Семенова Л.П., Сотникова Е.Н., Серебряный А.М. Феномен повышения радиочувствительности после облучения лимфоцитов в малых адаптирующих дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2000. Т. 40. № 5. С. 544–548.
 19. Литтл Д.Б., Немишенные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т. 47. № 3. С. 262–272. <https://elibrary.ru/item.asp?id=9516597>
 20. Mothersill C., Rusin A., Seymour C. Low doses and non-targeted effects in environmental radiation protection; where are we now and where should we go // Environ. Res. 2017. V. 159. P. 484–490. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28863303>
 21. Morgan W.F. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro // Radiat. Res. 2003. V. 159. № 5. P. 567–580. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12710868>
 22. Morgan W.F. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects // Radiat. Res. 2003. V. 159. № 5. P. 581–596. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12710869>
 23. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1979. 123 с.
 24. Tang F.R., Loke W.K. Molecular mechanisms of low dose ionizing radiation-induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander effects, and genomic instability // Int. J. Radiat. Biol. 2015. V. 91. № 1. P. 13–27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24975555>
 25. Колесникова И.С., Воробцова И.Е. Радиационно-индуцированный “эффект свидетеля”, выявляемый по адаптивному ответу при совместном культивировании лимфоцитов разнополюх доноров // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 5. С. 542–548.
 26. Антошина М.М., Алещенко А.В., Воробьева Н.Ю., Бирюков В.А., Карякин О.Б., Ктиторова О.В., Минаева Н.Г., Плешакова Р.И., Овсянникова Н.С., Серебряный А.М., Пелевина И.И. Влияние клеток опухоли на лимфоциты периферической крови (исследование *in vivo* и *in vitro*) // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 3. С. 238–244.
 27. Morgan W.F., Sowa M.B. Effects of ionizing radiation in nonirradiated cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. V. 102. № 40. P. 14127–14128. Epub. 2005. Sep. 26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186485>
 28. Morgan W.F., Sowa M.B. Non-targeted effects induced by ionizing radiation: mechanisms and potential impact on radiation induced health effects // Cancer Lett. 2015. V. 356. № 1. P. 17–21. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.009>. Epub. 2013. Sep. 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24041870> <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.009>

29. *de Toledo S.M., Buonann M., Harris A.L., Azzam E.I.* Genomic instability induced in distant progeny of bystander cells depends on the connexins expressed in the irradiated cells // *Int. J. Rad. Biol.* 2017. Oct. 93. (10). P. 1182–1194. Epub 2017 Jun 15. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1334980>
30. *Sawal H.A., Asghar K., Bureik M., Jala N.* Bystander signaling via oxidative metabolism // *Onco. Targets. Ther.* 2017. V. 10. P. 3925–3940. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sawal+Radiation-induced> <https://doi.org/10.2147/OTT.S136076>
31. *McAllister T.E., Yeh T.-L., Abboud M.I. et al.* Non-competitive cyclic peptides for targeting enzyme-substrate complexes // *Chem. Sci.* 2018. V. 9. № 20. P. 4569–4578. eCollection 2018 May 28. <https://doi.org/10.1039/c8sc00286j>
32. *Mladenov E., Li F., Zhang L., Klammer H., Iliakis G.* Intercellular communication of DNA damage and oxidative status underpin bystander effects // *Int. J. Radiat. Biol.* 2018. V. 94 Is. (8). P. 719–726. <https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1434323>. Epub 2018 Feb 15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29377786> <https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1434323>
33. *Neyfakh E.A., Alimbekova A.I. and Ivanenko G.F.* Vitamin E and A Deficiencies in Children Correlate with Chernobyl Radiation Loads of their Mothers // *Biochemistry (Moscow)*. V. 63. № 10. P. 1339–1344. 1998. Публ. МАИК Наука-Interperiodica Publ. 2015. 0006-2979/98/6310-11.18. <http://protein.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v63/abs/63101339.html>
34. *Neyfakh E., Alimbekova A., Suskov I.* Chernobyl-touched children: E and A Hypovitaminoses-Related Mechanisms and prevention of Radiogenic Mutagenicity and Teratogenicity” // *Vitamins & Minerals*. 2014. V. 3. № 1. P. 117–123. 2014. <https://doi.org/10.4172/vms.1000117>. An open access journal. <https://www.omicsonline.org/open-access/chernobyltouched-children-e-and-a-hypovitaminoses-related-mechanisms-and-prevention-of-radiogenic-mutagenicity-and-teratogenicity-vms.1000117.php?aid=24726>
35. *Нейфакх Е.А., Алимбекова А.И., Сусков И.И.* Биохимические механизмы радиогенных цитогенетических и соматических нарушений у детей – резидентов загрязненных радионуклидами регионов // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2002. Т. 42. № 6. С. 615–623.
36. *Verma N., Tiku A.B.* Significance and nature of bystander responses induced by various agents // *Mutat. Res.* 2017. V. 773. P. 104–121. doi: . Epub 2017 May 21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28927522> <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.05.003>
37. *Каприн А.Д., Бирюков В.А., Черниченко А.В. и др.* Брахитерапия рака предстательной железы. Опыт работы филиалов Национального медицинского исследовательского центра радиологии // *Онкоурология*. 2018. Т. 14. № 1. С. 94–99.
38. *Каприн А.Д., Бирюков В.А., Карякин О.Б., Галкин В.Н., Иванов С.А., Обухов А.А., Борышева Н.Б., Лещилина О.Г., Гуменецкая Ю.В., Гулидов И.А.* Применение высокомолекулярной брахитерапии Ir-192 в лечении рака предстательной железы // *Русский мед. журн.* 2017. № 8. С. 492–495.
39. *Valerie K., Yacoub A., Hagan M.P., Curriel D.T., Fisher P.B., Grant S., Dent P.* Radiation-induced cell signaling: inside-out and outside-in // *Mol. Cancer Ther.* 2007. V. 6. № 3. P. 789–801.
40. *Najafi M., Fardid R., Takhsid M.A., Mosleh-Shirazi M.A., Rezaeyan A.H., Salajegheh A.* Radiation-Induced Oxidative Stress at Out-of-Field Lung Tissues after Pelvis Irradiation in Rats // *Cell J.* 2016. Oct-dec. V. 18. № 3. P. 340-345. <https://doi.org/10.222074/cellj.2016.4561> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27602315> <https://doi.org/10.222074/cellj.2016.4561>
41. *Cai S., Shi G.S., Cheng H.Y., Zeng Y.N., Li G., Zhang M., Song M., Zhou P.K., Tian Y., Cui F.M., Chen Q.* Exosomal miR-7 Mediates Bystander Autophagy in Lung after Focal Brain Irradiation in Mice // *Int. J. Biol. Sci.* 2017. Sep. 21. V. 13. № 10. P. 1287–1296. <https://doi.org/10.7150/ijbs.18890> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29104495> <https://doi.org/10.7150/ijbs.18890>
42. *Fardid R., Najafi M., Salajegheh A., Kazemi E., Rezaeyan A.* Radiation-induced non-targeted effect *in vivo*: Evaluation of cyclooxygenase-2 and endothelin-1 gene expression in rat heart tissues // *J. Cancer Res. Ther.* 2017. Jan–Mar. V. 13. № 1. P. 51–55. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.203601>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28508833> <https://doi.org/10.4103/0973-1482.203601>
43. *Ghobadi A., Shirazi A., Najafi M., Kahkesh M.H., Rezapoor S.* Melatonin Ameliorates Radiation-Induced Oxidative Stress at Targeted and Nontargeted Lung Tissue // *J. Med. Phys.* 2017. Oct–Dec. V. 42. № 4. P. 241–244. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296038>
44. *Farid R., Ashkan Salajegheh, Mohammad Amin Mosleh-Shirazi, Sedigheh Sharifzadeh, Mohammad Ali Okhovat Masoud Najafi, Abolhasan Rezaeyan, Akbar Abaszadeh.* Melatonin Ameliorates The Production of COX-2, iNOS, and The Formation of 8-OHdG in Non-Targeted Lung Tissue after Pelvic Irradiation // *Cell J.* 2017. Jul–Sep. V. 19. № 2. P. 324–331. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412791/>
45. *Серебряный А.М.* О множественности механизмов формирования радиационного адаптивного ответа у лимфоцитов периферической крови человека // *Цитология*. 2015. Т. 57. № 5. С. 319–329.
46. *Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антошина М.М., Бирюков В.А., Карякин О.Б., Ктиторова О.В., Минаева Н.Г., Серебряный А.М.* О некоторых путях формирования радиационного адаптивного ответа // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017. Т. 57. № 6. С. 565–572.
47. *Аклеев А.В., Алещенко А.В., Готлиб В.Я. и др.* Адаптивный ответ у потомков первого поколения, родители которых подверглись хроническому облучению // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2007. Т. 47. № 5. P. 550–557.
48. *Дётева М.О., Кожеуров В.П., Воробьева М.И.* Реконструкция дозы у населения, облучившегося вследствие сбросов радиоактивных отходов в реку Течу // *Атомная энергия*. 1992. Т. 72. № 4. С. 386–389.
49. *Аклеев А.В., Алещенко А.В., Готлиб В.Я. и др.* Адаптивные способности лимфоцитов крови у жителей

- Южного Урала, подвергшихся хроническому облучению // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004 Т. 44. № 4. С. 426–431.
50. *Bolognesi C., Lando C., Forni A., Landini E., Scarpa-to R., Migliore L., Bonassi S.* Chromosomal damage and ageing: effect on micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes // *Age Ageing*. 1999. V. 28. № 4. P. 393–397.
51. *Bonassi S., El-Zein R., Bolognesi C., Fenech M.* Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies // *Mutagenesis*. 2011. V. 26. № 1. P. 93–100.

The “Radiation-Induced Non-Targeted Effects” and their Role in Human Cell Response to Low Radiation Forcing

I. I. Pelevina^a, V. V. Petushkova^{a,#}, V. A. Biryukov^b, A. V. Akleyev^{c,d}, E. A. Neifakh^a, N. G. Minaeva^b, O. V. Ktitorova^a, A. V. Aleshchenko^{a,e}, and R. I. Pleshakova^a

^a *N.N. Semenov Institute of Chemical Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b *A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia*

^c *Urals Research Center of Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia*

^d *Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia*

^e *N.M. Emmanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

[#] *E-mail: pele@chph.ras.ru*

“Radiation-induced non-targeted effects” are the ability of the radiation-induced changes to transfer from irradiated cells to non-irradiated ones. The article presents a brief review of the Russian research in this field for the period of 1985–2018, dedicated to manifestations of “non-targeted effects” as a human cell response to low radiation forcing under different conditions. Initial investigations are related to the zone of the Chernobyl disaster, and were held in the first years after the accident, the recent ones are the result of studying modern radiotherapy problems and the issues related to chronic irradiation of the population of the Chelyabinsk region. The review reflects the new data received by our team related to the radiation-induced “bystander effect” and adaptive response.

Key words: radiation-induced “bystander effect”, in adaptive response, radiosensitivity, the disaster at Chernobyl, brachytherapy, chronic irradiation, lymphocytes of peripheral human blood