

Биологическое воздействие излучения низкого уровня

Тамико Ивасаки*

Заметно возрастает использование ядерной энергии в промышленности, медицине и сельском хозяйстве. В настоящее время ядерными источниками энергии производится примерно 10% вырабатываемой электроэнергии, а в ближайшее десятилетие ожидается дальнейший рост мощностей ядерной энергетики. Это расширение использования ядерной энергии в мирных целях вероятно увеличит риск облучения людей малыми дозами ионизирующего облучения, потенциальное воздействие которого нельзя игнорировать.

Имеется достаточное количество данных по влиянию высоких доз ионизирующего облучения, но еще мало достоверной информации о последствиях облучения малыми дозами. Степень воздействия малых доз на человеческий организм должна определяться посредством экстраполяции данных, полученных для человеческого организма по результатам больших доз облучения, или по экспериментальным данным для малых доз или малых мощностей доз. Таким образом, очень важным является изучение биологического влияния малых доз или малых мощностей доз излучения, используя различные экспериментальные системы и проводя эпидемиологические исследования населения, подвергшегося воздействию ионизирующего излучения.

Как экспериментальные, так и эпидемиологические исследования с особым упором на восстановление соотношений между дозой и реакцией на нее для малых доз и доз малых мощностей ведутся многими группами исследователей. Однако, все еще имеет место значительная неопределенность в отношении генетических и соматических эффектов. МАГАТЭ провело два симпозиума, на которых обсуждались эти проблемы; один — в 1975 г., а другой в 1978 г.; с тех пор было собрано много экспериментальных данных и были разработаны новые методики и технические приемы. В частности, были пересмотрены предельные дозы. В апреле этого года МАГАТЭ совместно с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) организовало еще один симпозиум**, основной темой которого был пересмотр существующего положения дел в понимании биологических эффектов воздействия как малоинтенсивного излучения, так и излучения с малой

мощностью дозы от внешних и внутренних источников. Ожидалось, что симпозиум будет способствовать более четкому пониманию механизмов разрушения и восстановления генетического материала, реакций на воздействие доз облучения и более точным оценкам степени риска. Также имелось в виду прояснить связь между радиобиологическими аспектами разрушения клетки и возможными формами вредных последствий. Когда риск воздействия низкой дозы ионизирующего излучения учтен, то необходимо, чтобы оценки риска были сформулированы для широкого применения. Поэтому обсуждалось видоизменение воздействия ионизирующего излучения при взаимодействии с другими факторами, например, химическими.

Переоценка доз

Актуальным вопросом была переоценка биологического воздействия радиационного излучения для тех, кто пережил атомные бомбардировки, в свете имеющего место в настоящее время пересмотра доз. Эпидемиологические исследования последствий атомной бомбардировки обеспечили бесценные количественные данные, используемые при оценке риска облучения ионизирующим излучением. Недавно были поставлены под вопрос величины общих доз, полученных населением при облучении, и относительные доли нейтральных- и гамма-компонентов в используемых в настоящее время Экспериментальных дозах 1965 г. (Т65D). На этой встрече один из докладов был посвящен положению в данной области исследований.

В течение нескольких последних лет группы ученых из Окриджской национальной лаборатории (ORNL) и Лоуренской Ливерморской национальной лаборатории (LLNL) внесли изменения в Т65D, с учетом нового спектра излучений, рассчитанного для двух бомб. Кроме того, группа японских ученых пересчитала индивидуальные дозы облучения. Таким образом, получены новые зависимости степени воздействия от величины дозы, отличающиеся от тех, которые использовались ранее. Для Хиросимы нейтронный компонент дозы был несколько уменьшен, а гамма-компонент слегка увеличен, но для Нагасаки изменения дозы были менее заметными. Пока кажется, что кривые зависимости степени воздействия от величины дозы для обоих городов, будут наиболее сходными для лейкемии и других злокачественных заболеваний, указанных в Т65D.

* Т. Ивасаки — сотрудник Секции радиационной биологии Отдела естественных наук МАГАТЭ.

** Международный симпозиум по биологическому воздействию излучения низкого уровня стохастические и нестохастические последствия, был проведен в Италии с 11 по 15 апреля 1983 г. в Венеции.

Переоценка степени риска с использованием данных атомной бомбардировки не должна стать достоянием гласности до тех пор, пока совместная японо-американская рабочая группа, выполняющая в настоящее время переаттестационную программу, не огласит результаты своей работы. Все представленные до сих пор данные должны рассматриваться как весьма пробные и умозрительные до тех пор, пока некоторые дозиметрические параметры не будут изучены более детально.

Группа при организации исследования облучения в Хиросиме предприняла попытку пересчитать зависимость степени воздействия от величины дозы на основе оценок доз, произведенных ORNL с использованием данных по смертности от лейкемии и о хромосомных абберациях у тех, кто пережил атомные бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки:

1. Значение кермы доз гамма-излучения и нейтронов меньше по данным ORNL, чем по данным T65D, хотя значение дозы нейтронов в Хиросиме, рассчитанное ORNL, значительно выше, чем для Нагасаки.
2. Внутригородские различия в характеристиках доз для Хиросимы и Нагасаки по данным ORNL меньше, но степень риска для Хиросимы, тем не менее, выше.
3. Коэффициенты риска для гамма-излучения, оцененные по линеаризованной модели, в ORNL имеют более высокие значения и отношение коэффициентов (ORNL: T65D) лежит в диапазоне от 1,2 до 1,7.
4. Поскольку по данным ORNL нейтронные дозы оказались очень маленькими даже для Хиросимы, полученные в ORNL оценки коэффициентов риска нельзя считать гарантированными. Однако, аналогичные оценки для гамма-излучения говорят о том, что коэффициенты риска, полученные по данным ORNL, больше, чем по данным T65D, так, что отношение ORNL: T65D лежит в пределах от 4 до 6. Таким образом, можно заключить, что значения относительной биологической ответственности нейтронов выше по ORNL, чем по данным T65D.

В связи с этим был проведен анализ распространенности смертных случаев в результате заболеваний раком для группы населения, получившей дозу от 0 до 9 рад (0 – 90 мГр), согласно данным T65D, и для населения „не из города” в сравнении с национальным уровнем распространенности в качестве „контрольного”. Указанные в докладе пиковые значения случаев распространенности лейкемии, рака груди и опухолей щитовидной железы в группе, получившей дозу от 0 до 9 рад, и в группе населения „не из города” были характерными для возможных доз, полученных населением за счет радиоактивных осадков. Тем не менее, в распоряжении ученых отсутствуют дозы, обусловленные выпадением радиоактивных осадков; и, кроме того, точно не известны местные факторы, влияющие на развитие новообразований, поэтому выводы этой работы остаются под вопросом.

Профессиональное облучение

В дополнение к данным о человеческом организме, полученным в результате наблюдения жертв атомной бомбардировки, было представлено большое количество работ, посвященных эпидемиологическому изучению населения, подвергшегося профессиональному облучению. Детальный анализ смертности среди японского радиологического персонала, хотя и получившего до 1955 г. высокие дозы радиоактивного облучения, показал, что наблюдалась невысокая смертность от злокачественных опухолей и что относительный риск возрастает пропорционально дозе облучения; но оказалось, что связь между риском смерти от рака и дозы незначительна. Результаты сравнительных исследований с помощью рентгенографии изменений в костной структуре у двух групп бывших рабочих, наносивших на циферблаты часов светящиеся цифры из радия и подвергшихся облучению преимущественно до 1926 г., показали, что серьезные нестохастические изменения наблюдались у рабочих, получивших 100 мкКи ($3,7 \cdot 10^6$ Бк) и более. Имеющиеся данные говорят о том, что заметные клинические изменения в структуре костей не будут проявляться, если полученная доза менее 1 Ки ($3,7 \cdot 10^4$ Бк) радия-226 или радия-228. Предварительные эпидемиологические исследования, проведенные в трех корпорациях, занимающихся полными топливными циклами в Канаде, показали, что очень большое количество смертных случаев от злокачественных опухолей зарегистрировано среди шахтеров урановых рудников, получивших в молодости большие дозы облучения дочерними продуктами родона, и немного смертных случаев от рака среди рабочих атомной промышленности, облучавшихся преимущественно гамма-излучением на уровнях ниже, чем максимально допустимые по данным ICRP. Несмотря на сообщение о продолжении анализа профессионального риска для Хэнфордских рабочих, был сделан вывод, что именно доза облучения является причиной большого числа смертных случаев от рака. Результаты анализа вызвали оживленную дискуссию.

Было доложено о развитии результатов, касающихся изучения смертности среди рабочих компании Централ Электрисити Дженерейтинг Бюард в Великобритании. Совокупная и годовая дозы имеют низкие значения и не предполагается возникновения заметных эффектов, если только оценки риска по ICRP также низки. Был сделан обзор различных эпидемиологических исследований рабочих, подвергшихся облучению в Великобритании. Поскольку результаты этих исследований указывают на то, что число смертных случаев от рака невелико, то необходимо очень тщательно собрать и проанализировать данные с тем, чтобы избежать влияния неотожествленных факторов. Даже в этом случае в любой выбранной группе могут доминировать частые колебания числа смертных случаев от рака.

Другой интересной темой был вопрос о профессиональной дозе окиси этилена, выраженной в рад-эквивалентах. Если выбранные коэффициенты перевода точные, оказывается, что профессиональные

дозы окиси этилена могут быть очень высокими, достигая в некоторых случаях нескольких десятков рад-эквивалентов в год.

Источники излучения в окружающей среде

Интересная попытка была предпринята группами ВОЗ по оценке эффекта облучения населения более высоким, чем нормальное, фоновым радиоактивным излучением в Индии, Бразилии и Китае. Кроме того, оказалось, что такие жизненно необходимые материалы как строительные материалы, питьевая вода и природный газ для домашнего использования при различных условиях проявляют заметные колебания концентрации радиоактивности. Было приведено несколько примеров, когда считалось уместным применить лекарства, чтобы избежать воздействия нежелательно высоких доз, обусловленных увеличением концентрации радиоактивности, связанной с определенной технологией или определенными путями использования природных ресурсов (обычно, строительных материалов). В связи с этим, вполне понятно, что к ВОЗ обратились с просьбой рассмотреть эту проблему в общем и предложить некоторые рекомендации. Эта задача была определена как трудная из-за сравнительной оценки необходимых затрат и получаемой выгоды, которая зависит от выбора уровня проведения эпидемиологического изучения и конечных результатов, которые будут исследованы.

Япония доложила о некоторых результатах, в которых среди большого числа потенциальных показателей только некоторые обеспечивали заметную связь с изменением уровня фона и остается невыясненным вопрос о том, имеется ли шанс как-либо позитивных корреляций — с учетом в дополнение к радиоактивному излучению многих других содействующих факторов в генетике новообразований.

Основные исследования

Были представлены две работы, содержащие новые конечные результаты экспериментального изучения клеток: когда крысам впрыскивалось определенное количество радиоактивных нуклидов, лимфоциты становились более флуоресцирующими при возбуждении ультрафиолетовым светом. Это определялось изменениями в аминокислотах (триптофан, пироксин или фенилаланин) клеточных белков. Изменения в флуоресценции, уменьшающейся через несколько дней, могут служить сигналами восстановления некоторых популяций лимфоцитов, однако эти взаимосвязи и значения изменений флуоресценции требуют дальнейших исследований. Другой доклад был посвящен как мембранным изменениям в облученных клетках, так и изменениям в мембранной связующей способности конканавалина А, который показал некоторые транзитные мембранные изменения после низкодозового облучения гамма-лучами или различного обращения с тритий-тимидином или водой. Эти доклады подчеркнули

важность сближения клеточной радиобиологии с методами, дающими возможность изучения констант клеток или органов, которым до сих пор не уделялось того внимания, которого они заслуживают.

Теоретический анализ радиобиологических проблем является важным, когда сделаны оценки риска. Было предложено применение микродозиметрии к теории „столкновения” и к объяснению реакций клеточных популяций, подвергнутых облучению с различной энергией. Наблюдаемое воздействие будет зависеть от стохастической передачи энергии к критическому объему в клетке. Если достаточная энергия передана или если определенный „размер столкновения” достигнут, то следствием будет биологическое воздействие. Нет необходимости делать предшествующее предположение о молекулярных событиях, которые происходят между моментом внесения энергии в критический объем и окончательными рассмотренными эффектами (т.е. раковыми, мутационными и т.д.). Излучения отдельных уровней линейной передачи энергии (LET) были использованы для создания ответных функций размера столкновений одиночной клетки, что в принципе восстанавливает относительную биологическую эффективность (RBE) и позволяет делать предсказание из микродозиметрического спектра размера столкновений побочного эффекта в клетках, подвергнутых облучению с какой-либо характеристикой или со смесью характеристик. Было получено отличное совпадение, когда были обработаны результаты мутации гвоздики в клетках выносливого волоска традесканции. Схожая обработка может быть применена к гибели клетки и повреждению органа в разнообразных условиях облучения. Преимущество такой обработки, просто принимающей в расчет переданную энергию, устраняет обычное требование для RBE в таких расчетах и дает возможность предсказания воздействия излучений различных энергий. Классические нестохастические эффекты, такие как гибель животных, могут быть обработаны математическим аппаратом, схожим с тем, что используется для стохастических эффектов, таких как гибель клетки. Сделано предположение, что разрушение двойного витка в DNA может вызвать гибель клетки, злокачественное изменение или мутацию. В том случае, когда рассматривается организм в целом, требуются единые сведения для хромосомных aberrаций, линейно-квадратичное уравнение для которых является не точным для предсказания действия низких доз излучения. Интересно, что имеется возможность принять, что он не может пережить повреждение жизненного органа, вызванное чрезмерной потерей клеток этого органа. Настоящая обработка, несомненно, подчеркивает, что некоторые нестохастические эффекты могут быть объяснены и выражены в терминах, сравнимых с другими стохастическими и могут быть тесно связаны с наблюдаемыми клеточными эффектами. Эти наблюдения, несомненно, предполагают, что терминология „одно- и много-клеточный эффект” кажется менее двухсмысленной, чем стохастический и нестохастический.

Цитогенетические эффекты

Хромосомная aberrация в периферических лимфоцитах крови очень чувствительна к ионизирующему излучению и является хорошим показателем при изучении взаимоотношения доза—реакция для низких доз.

Было сообщено, что в периферических лимфоцитах пациентов, подвергшихся диагностическому гамма-облучению очень низкого уровня, были обнаружены заметные хромосомные aberrации; и что имеет место заметное и даже значительное усиление частоты хромосомных aberrаций при использовании раствора метилглюкамина диатризоата в качестве контрастного средства при индивидуальных испытаниях сердечной катетеризации. Более высокая, чем ожидалась частота хромосомных aberrаций может быть приписана к синергизму между излучением и высокой концентрацией иода в крови в момент облучения.

Было доложено о крупных межлабораторных исследованиях, проведенных в рамках координированной исследовательской программы, предпринятой по инициативе МАГАТЭ и касающейся влияния гамма- и нейтронного облучения низкого уровня периферических лимфоцитов человека на частоту хромосомных aberrаций, индуцированных малыми дозами высоко-линейной передачи энергии. Большое внимание было уделено как обеспечению равномерного облучения образцов, так и дозиметрии. Слайды были кодированы и розданы для анализа признанных доказательств. Значительное количество результирующих данных было проанализировано статистически. Наиболее удивительным результатом явилось то, что при уровнях излучения порядка нескольких мГр aberrаций было меньше, чем в необлученном контроле. Обнаружение такого факта демонстрирует тщетность экстраполяции ниже уровня 50 мГр после гамма-облучения и 20 мГр после облучения нейтронами.

Был представлен широкий анализ ненамеченного синтеза DNA и родственного хроматидного обмена у индивидуумов, подвергавшихся облучению на уровне миллирад и получивших за полгода дозу в пределах от 4 до 8 мГр. Индивидуумы, получившие от $40 \cdot 10^{-6}$ до $140 \cdot 10^{-6}$ Гр, фактически имели больше родственных хроматидных обменов, чем индивидуумы, получившие более, чем $140 \cdot 10^{-6}$ Гр. Более того, у индивидуумов, получивших более $140 \cdot 10^{-6}$ Гр, было больше ненамеченного синтеза DNA, указывающего на то, что они обладают большей способностью к исправлению DNA. Это было продемонстрировано на основе анализа взаимоотношения доза—реакция вызванных хромосомных повреждений при уровнях меньших, чем предсказывалось обычной экстраполяцией из более высоких доз, как было подтверждено другими докладчиками.

Учитываются ли положительные эффекты?

При изучении воздействия малых доз обычно возникает интересный вопрос о том, могут ли малые дозы радиоактивного излучения фактически вызывать полезную реакцию. Как уже отмечалось, во многих работах были получены положительные данные. Целебные результаты были получены при исследовании вопросов сокращения жизни и образования опухоли у мышей после нейтронного и

гамма-облучения; в группе мышей, получивших дозу гамма-излучения менее 1 Гр было значительно уменьшено нестохастическое повреждение легких, а после небольшой однократной дозы нейтронного облучения была снижена смертность от злокачественных опухолей. Это можно объяснить тем, что очевидный целебный эффект радиоактивного облучения выражается с точки зрения гормонов, которые могут посредничать через стимуляцию выработки антител, препятствующих умиранию клетки. Однако, должны быть продолжены дальнейшие эксперименты, поскольку размеры популяции еще остаются небольшими.

Четыре доклада были посвящены нестохастическим эффектам, включающим чувствительность ошита у взрослых мышей; роль ADP-рибосилиации в исправлении DNA; сокращение времени жизни облученных мышей; острое влияние очень малых доз порядка 0,1–0,01 Гр на рождение клеток костного мозга. В последней работе указывается на значительное сокращение поглощения тритий-тимидина и ^{125}I -деоксиуридина в клетках спинного мозга через 4 часа после облучения всего организма. Это может служить хорошим показателем для определения слабых изменений после облучения низкими дозами.

Оценка риска

Практические оценки степени риска для индивидуальных и коллективных низких доз облучения были теоретически проанализированы группой французских ученых посредством математических моделей. Предсказание биологических повреждений при низких дозах путем экстраполяции эффектов, наблюдаемых при высоких дозах, можно варьировать согласно методу, использующему линейно-квадратичные гипотезы, и это может влиять на порог доз. Необходим более совершенный теоретический подход и дальнейшее экспериментальное изучение. Один из приглашенных докладчиков резюмировал проблему, связанную с дозами облучения малой мощности как оптимизацию радиационной защиты специально относительно Издания 37 ICRP, в котором рассмотрен анализ взаимоотношения стоимость—выгода. Он начинал с того, что оптимизация защиты основана на предположении, что взаимосвязь доза—эффект линейна и не имеет пороговых значений, коллективная доза может быть измерена, ущерб и факторы риска не зависят от возраста и социальных условий. Однако, на практике в оптимизацию должны быть включены несколько неопределенных факторов — взаимосвязь доза—эффект при низких дозах, синергический или аддитивный эффекты других токсических факторов, изменение коллективной дозы за счет длительного фонового облучения. В настоящее время многие национальные и международные органы активно продолжают оптимизацию радиационной защиты с учетом этих факторов.

Бесспорно, данные об условиях жизни людей неопределимы для правильной дозиметрии. В этом смысле, кажется, что в каждой стране рабочие атомной промышленности, в основном, представляют лучшую для изучения часть населения. Агентство могло бы сослужить для государств-членов полезную службу, поддерживая такие исследования и осуществляя руководство ими.