

## PHYSICS AND MATHS

DOI 10.51582/interconf.21-22.05.2021.027

**Бондаренко Марина Анатоліївна**

кандидат фізико-математичних наук, доцент,  
доцент кафедри медичної та біологічної фізики і медичної інформатики  
Харківського національного медичного університету, Україна

**Зайцева Ольга Василівна**

доктор біологічних наук, професор,  
професор кафедри медичної та біологічної фізики і медичної інформатики  
Харківського національного медичного університету, Україна

### **МОДЕЛЮВАННЯ ВІДНОСНОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИЗИКУ ПРИ НИЗЬКОДОЗОВОМУ ОПРОМІНЕННІ З УРАХУВАННЯМ РАДІАЦІЙНОГО ГОРМЕЗИСУ**

***Анотація.** Проаналізовано сучасний стан проблеми оцінки канцерогенного ризику малих доз іонізуючого випромінювання. Розглянуто молекулярні механізми радіаційного гормезису, здійснено огляд існуючих теорій, що описують залежність доза-ефект. На основі моделювання молекулярних механізмів формування горметичних реакцій при низькодозовому опроміненні біологічних об'єктів показана необхідності урахування специфіки радіобіологічних ефектів в даній області променевого навантаження при оцінці відносного ризику виникнення раку.*

***Ключові слова:** ризик виникнення раку, гормезис, низькі дози опромінення, моделювання.*

Проблема оцінки канцерогенного ризику малих доз радіації наразі залишається актуальною, оскільки променеве навантаження на кожного жителя Землі невпинно збільшується через, перш за все, вплив антропогенного фактора. Не завжди безпечне використання джерел іонізуючого випромінювання в атомній, військовій промисловості, діагностичне і терапевтичне застосування іонізуючої радіації в медичній сфері

призводять до постійного зростання зовнішнього та внутрішнього опромінення людей. Найбільш негативним наслідком опромінення тварин і людей вважається індукція новоутворень. Більшість дослідників [1-4] дотримується точки зору, що всі види іонізуючої радіації збільшують частоту малігнізації клітин з подальшим утворенням злоякісних пухлин та інших видів раку. При цьому загально визнано, що ефект дуже широко варіює в залежності, з одного боку, від виду та характеристик іонізуючого випромінювання (доза, потужності дози, лінійної передачі енергії (ЛПЕ), часу експозиції тощо), з іншого - від статі, віку, вихідного стану організму, що опромінюється, та інших супутніх факторів. Щодо радіобіологічних ефекти на рівні фонового та низькодозового опромінювання, то вони мають свої особливості і складності у дослідженні, оскільки часом сприймаються дослідниками як статистичний шум.

Питання ризику виникнення ракових захворювань при дії іонізуючого випромінювання є дуже важливим як в науковому, так і в економічному і соціальному аспектах, і зараз воно ще залишається відкритим. З 60-х років в радіобіології домінувала уява про безпороговість канцерогенної дії іонізуючого випромінювання, тобто вважалось, що не існує такої дози, нижче якої канцерогенний ефект відсутній. В той період була прийнята так звана «лінійна безпорогова модель». І тільки останні два десятиліття років з'являється все більше наукових доказів [5-7] неправомірності екстраполяції радіобіологічних ефектів високих доз на низькі та необхідності врахування феномену радіаційного гормезису. Під гормезисом розуміють стимулюючу, захисну дію малих доз стресорів різної природи на біологічні об'єкти всіх рівнів організації.

Ряд дослідників [4-8] на основі численних експериментальних даних показали, що завдяки явищу гормезису низькі дози опромінення, навпаки, захищають від раку, що приводить до «негативного нахилу» в області низьких доз для кривої «доза-реакція». Високі ж дози гальмують захист, викликаючи у подальшому збільшення ризику виникнення раку із збільшенням дози. Таку залежність часто називають U- або J-подібною кривою реакції на дозу.

Аналізуючи цю криву в області низьких доз, автор [8] пропонує математичну модель оцінки відносного ризику (англ., RR – relative risk) розвитку негативних наслідків (зокрема, розвитку радіаційної неотрансформації) в горметичній зоні опромінення - HRR модель (англ., HRR – hormesis relative risk). Горметична дозова зона знаходиться трохи вище природного фонового опромінювання. Для цієї зони відзначається нелінійна залежність відносного ризику виникнення раку від дози. Підвищення дози дещо більше за фонову активує захисні горметичні процеси, що запобігає збільшенню відносного ризику виникнення раку. Горметичні процеси регулюються захисною міжклітинною та внутрішньоклітинною сигналізацією.

Захисна сигналізація, як передбачається, активується низькими дозами випромінювання з низьким рівнем ЛПЕ і забезпечує видалення аберрантних клітин з організму за допомогою p53-залежних та p53-незалежних сигнальних шляхів апоптозу та стимульованого імунітету [9,10]. Захисна сигналізація може також включати систему репарації ДНК, якщо перевищено поріг пошкоджень [11]. Можливими винятками з повного горметичного захисту є дуже маленькі діти, які можуть не мати значного навантаження генетично нестабільних клітин, що беруть участь у передачі сигналів, пов'язаних із захисним p53-незалежним апоптозом. Для активації захисної сигналізації в моделі HRR потрібні дози, дещо вищі за природні фонові, причому вони варіюються у різних людей.

При дозах, що перевищують порогову дозу (праву границю горметичної зони), всі захисні реакції (p53-незалежний апоптоз та стимуляція імунної системи) пригнічуються, крім p53-залежної ДНК-репарації, і тоді відбувається перехід у так звану «лінійну зону». Дози, вищі за порогову, інгібують захист, спричиняючи збільшення відносного ризику канцерогенезу, оскільки променеве навантаження зростає до значення, при якому горметичний захист пригнічується, причому у всіх людей. З цього моменту передбачається, що починає працювати лінійна залежність «доза-ефект».

Лінійна зона відповідає тій дозовій області, в якій в основному проводилась більшість епідеміологічних досліджень, коли дослідники заявляли про залежність «доза-реакція» як про лінійну безпорогову (LNT) залежність.

Із зменшенням дози нижче фонові дози відбувається експоненціальне зростання відносного ризику виникнення раку. Таке збільшення ризику при опроміненні людини в дозах, нижчих за природні фонові, підтверджується епідеміологічними даними про показники смертності від раку легень, що пов'язувалось зі зниженням здатністю клітин до репарації ДНК, втратою захисного апоптозу та втратою стимуляції імунних функцій [7, 11-14].

Результати вивчення опромінених когорт в результаті атомних бомбардувань, а також людей, що проживають в областях з підвищеним природним радіаційним фоном і в регіонах з високими рівнями радонової експозиції [4], демонструють в більшій кількості сприятливі, гормезисні ефекти радіації в малих дозах. Зокрема, автори [6] представили безліч фактів гормезису і наявності порогів не тільки для рідко-, але і для щільноіонізуючого випромінювання.

Життя на нашій планеті еволюціонувало в умовах постійного впливу фонового іонізуючого випромінювання. Логічно припустити, що ті види живих організмів, що вижили і продовжують своє існування сьогодні, за час еволюції набули оптимальних механізмів захисту від іонізуючого випромінювання і виробили ефективні системи протистояння в межах діапазонів доз, які впливали протягом еволюції (2-20 мЗв/рік [11]).

Сучасні дослідження [12-14] доводять, що модель радіаційного гормезису, на відміну від моделі LNT, передбачає, що низькі дози радіації спричиняють множинні адаптивні реакції, і такі реакції можуть запобігти певним негативним наслідкам для здоров'я. Що стосується здатності до репарації ДНК, результуючий ефект може залежати від балансу між швидкістю пошкодження ДНК (лінійної дози) та конкретними механізмами, що відповідають за клітинний захист. Отже, реакція на вплив низьких доз радіації може змінюватись - від пошкодження на молекулярному рівні до корисної адаптаційної реакції на рівні всього організму. Коли доза не перевищує 0,1 Гр, корисні результати, як правило, переважають шкідливі.

Низькі дози, швидше за все, можуть стимулювати механізми відновлення, здатні нейтралізувати первинну шкоду (на клітинному рівні) та захистити весь

організм від подальшого стресового впливу – радіаційного або іншого. Крім того, завдяки цим процесам, переднеопластичні та інші пошкоджені клітини можуть бути еліміновані за допомогою апоптозу, імунного нагляду та клітинної конкуренції.

Таким чином, можна відзначити, що в протилежність теорії про те, що навіть низькі дози радіації є канцерогенними, широко опубліковані горметичні ефекти та дослідження молекулярних механізмів формування цих ефектів у сукупності демонструють, що низькі дози/потужності доз випромінювання з низьким рівнем ЛПЕ 1) активують захисні сигнальні шляхи апоптозу та стимулюють імунітет; 2) захищають від спонтанних хромосомних пошкоджень, мутацій, новоутворень та раку; 3) захищають від раку, спричиненого хімічним або радіаційним впливом у великих дозах.

Інтерес до горметичних ефектів низькодозової радіації не є лише теоретичним, він має також хорошу перспективу клінічного застосування. Одним із напрямків потенційного використання горметичних реакцій і адаптивної відповіді в терапії онкохворих є запобігання росту пухлини, інвазії та метастазування за допомогою загального опромінення тіла в низьких дозах за певний до застосування хіміо- або радіотерапії.

**Висновки.** Стимульована низькими дозами іонізуючого випромінювання імунна система людини здатна запобігати раку, спричиненому радіацією великих доз, а також інгібувати ріст та інвазію імплантованих пухлинних клітин. Низькі дози радіації також можуть підвищити ефективність радіо- або хіміотерапії онкохворого не тільки за рахунок стимуляції імунітету для інгібування та елімінації залишкових після радіо- чи хіміотерапії ракових клітин, а і завдяки адаптивній відповіді нормальних тканини на побічну токсичність, індуковану терапевтичною дозою. При оцінці відносного ризику виникнення раку необхідно проводити моделювання на основі горметичної моделі залежності «доза-ефект», яка робить набагато точніші прогнози відповіді живого об'єкта на опромінення у зоні низьких доз, ніж лінійна безпорогова модель. Лінійна модель може адекватно описувати реакції лише

в області високих доз, а, отже, екстраполяційне моделювання біологічних реакцій із зони високих доз на низькі не є коректним.

#### Список джерел:

1. Tang S, Liang J, Xiang C, Xiao Y, Wang X, Wu J, Li G, Cheke RA. A general model of hormesis in biological systems and its application to pest management. // *J. R. Soc. Interface*. 2019;16(157):20190468. doi: 10.1098/rsif.2019.0468.
2. Гродзинський Д.М., Шиліна Ю.В., Міхєєв О.М., Гуца М.І. Радіаційний гормезис – ретроспектива і сучасність. // *Проблеми безпеки атомних електростанцій і Чорнобиля*. 2005. Вип. 3. Ч.2. С. 17-28.
3. Calabrese E.J., Baldwin L.A. Radiation hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis // *Hum. Exp. Toxicol*. 2000. Vol. 19, No 1. P.41-75.
4. Moffett J.R. Miasmas, germs, homeopathy and hormesis: commentary on the relationship between homeopathy and hormesis. // *Hum. Exp. Toxicol*. 2010; 29(7): 539-43. doi: 10.1177/0960327110369855.
5. Эйдус Л.Х., Эйдус В.Л. Проблемы механизма радиационного гормезиса // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2001. Т. 41, № 5. С.627-630.
6. Eric L. Kendig, Hoa H. Le, Scott M. Belcher. Defining hormesis: evaluation of a complex concentration response phenomenon. // *Int. J. Toxicol*. 2010;29(3):235-246. doi: 10.1177/1091581810363012.
7. Bill Sacks, Gregory Meyerson. Linear No-threshold (LNT) vs. Hormesis: paradigms, assumptions, and mathematical conventions that bias the conclusions in favor of LNT and against hormesis // *Health Phys*. 2019;116(6):807-816. doi: 10.1097/HP.0000000000001033.
8. Scott B.R It's time for a new low-dose-radiation risk assessment paradigm—one that acknowledges hormesis. // *Dose-Response* 6(4), 333–351 (2007), <https://doi.org/10.2203/dose-response.07-005.Scott>.
9. Calabrese E.J., Baldwin L.A. Radiation hormesis: the demise of a legitimate hypothesis. // *Hum. Exp. Toxicol.*, 2000; 19(1): 76-84. doi: 10.1191/096032700678815611.
10. Siegel J.A., Pennington C.W., Sacks B. Subjecting radiologic imaging to the linear no-threshold hypothesis: a non sequitur of non-trivial proportion. // *J. Nucl. Med*. 2017; 58:1–6.
11. Mitchel R. E. J. The Bystander Effect: Recent Developments and Implications for Understanding the Dose Response. // *Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine*. 2004;2(3):173–183. doi.org/10.1080/15401420490507512
12. Broome EJ, Brown DL, Mitchel REJ. Adaption of human fibroblasts to radiation alters biases in DNA repair at the chromosome level. // *Int J Radiat Biol*. 1999;75:681–690.
13. Rothkamm K., Lubrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low X-ray doses. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol.100. № 9. P. 5057-5062.