Российская Академия Наук

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ БЕЗОПАСНОГО РАЗВИТИЯ АТОМНОЙ ЭНЕРГЕТИКИ

ИБРАЭ

RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

NUCLEAR SAFETY INSTITUTE

Препринт ИБРАЭ № IBRAE-2018-03

Preprint IBRAE-2018-03

Панченко С.В.

РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ РАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

Учебное пособие, часть 1-ая

Москва
2018

Moscow
2018

УДК 504.064: 621.039.7

Панченко С.В. РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ РАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ. Учебное пособие, часть 1-ая. Препринт ИБРАЭ № 2018-03. Москва: ИБРАЭ РАН, 2018. — 53 с. — 36 экз.

Аннотация

Первая часть обзора рассматривает возникновение радиобиологии и системы радиационной защиты. Фундаментальные основы радиобиологии рассмотрены с момента возникновения науки до середины 60-х годов XX века. Именно они определили эволюцию подходов к формированию международной системы радиационной безопасности. Пособие написано для студентов, изучающих радиобиологию и радиоэкологию, а также может представлять интерес для всех, кто увлекается историей естествознания.

©ИБРАЭ РАН, 2018

Sergey Panchenko. DEVELOPMENT OF THE SYSTEM OF RADIATION PROTECTION OF LIVING ORGANISMS. Preprint IBRAE 2018-03. Moscow: Nuclear Safety Institute, 2018. — 53 p.

Abstract

The emergence of radiobiology and radiation protection system is considered in the first part of review. The fundamental principles of radiobiology are regarded since the science occurrence until the mid-1960s. They have determined the evolution of approaches to the formation of an international system of radiation safety. The paper is written for students studying radiobiology and radioecology, and can also be of interest to everyone who is fond of the history of natural sciences.

©Nuclear Safety Institute, 2018

Развитие системы радиационной защиты живых организмов

Учебное пособие, часть 1-ая

С.В. Панченко

ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ БЕЗОПАСНОГО РАЗВИТИЯ АТОМНОЙ ЭНЕРГЕТИКИ
115191, Москва, ул. Б. Тульская, 52
тел./факс: (495) 955-23-21, эл. почта: panch@ibrae.ac.ru

Содержание

Введение 3
1 Знакомство человечества со свойствами ионизирующего излучения 4
2 Развитие системы защиты от ионизирующего излучения 18
3 Новый этап развития радиобиологии 28
Заключение 46
Литература 46

Введение

“Давайте подумаем, между прочим, о том,
что станется с нашими научными статьями
спустя 2000 лет? Наука изменится всецело.
Захочет ли кто-нибудь вникать в наши рассуждения,
как вникаем мы в рассуждения Архимеда?”

Э. Шредингер , 1952 г.

XX век, в котором мы родились, учились и жили, отошёл в Историю. Чем запомнится он человечеству? Гениальной формулой А. Эйнштейна или эмпирическими обобщениями В. Вернадского и Н. Вавилова. Познанием атома или взрывом атомной бомбы. Может быть прыжком в космос или зародившейся глобализацией? Не оторвавшись во времени от недавнего прошлого, порою трудно оценить совершённое нашими отцами и дедами. Но часто помимо нашей воли мы продолжатели их исканий и, многократно повторяя их ошибки, открыватели устройства нашего мироздания.

Уместно напомнить и слова Стивена Хокинга, написанные в предисловии к его книге «Краткая история времени от большого взрыва до черных дыр» [1]:

“*Мы живём, почти ничего не понимая в устройстве мира. Не задумываемся над тем, какой механизм порождает солнечный свет, который обеспечивает наше существование, не думаем о гравитации, которая удерживает нас на Земле, не давая ей сбросить нас в пространство. Нас не интересуют атомы, из которых мы состоим и от устойчивости которых мы сами существенным образом зависим. За исключением детей (которые еще слишком мало знают, чтобы не задавать такие серьезные вопросы), мало кто ломает голову над тем, почему природа такова, какова она есть, откуда появился космос и не существовал ли он всегда? не может ли время однажды повернуть вспять, так что следствие будет предшествовать причине? есть ли непреодолимый предел человеческого познания? Бывают даже такие дети (я их встречал), которым хочется знать, как выглядит черная дыра, какова самая маленькая частичка вещества? почему мы помним прошлое и не помним будущее? если раньше и правда был хаос, то как получилось, что теперь установился видимый порядок? и почему Вселенная вообще существует*”?

Среди восторгов благами технического прогресса, которыми одарил нас XX век, вспоминается горькое, несомненно, глубоко переживаемое убеждение выдающегося физика-теоретика прошедшего

века — Эрвина Шредингера, в том, что “*физика навлекает на себя серьезную угрозу отрыва от своего собственного исторического фона*”. Свои опасения за судьбу основополагающей в прошлом веке науки, которой он посвятил жизнь, Шредингер четко сформулировал [2]:

“*Та теоретическая наука, которая не признает, что ее построения, актуальнейшие и важнейшие, служат в итоге для включения в концепции, предназначенные для надежного усвоения образованной прослойкой общества и превращения в органическую часть общей картины мира, теоретическая наука, повторяю, представители которой внушают друг другу на языке, в лучшем случае понятным лишь малой группе близких попутчиков, такая наука непременно оторвется от остальной человеческой культуры; в перспективе она обречена на бессилие и паралич, сколько бы ни продолжался и как бы упрямо не поддерживался этот стиль для избранных, в пределах этих изолированных групп специалистов*”.

Автор этой работы — оптимист, убежденный в эволюционном развитии биосферы и безграничности познания, верящий в непрерываемость человеческого дерзновения.

1 Знакомство человечества со свойствами ионизирующего излучения

Радиация может быть опасна.
Но это же относится и к невежеству.

Эд Хайзеродт

Одной из характерных черт второй половины XX века стало повышенное внимание к поведению новых, — названных техногенными, веществ в биосфере. Среди сотен тысяч неведомых ранее на Земле образований, несомненно, особый интерес был проявлен к радиоактивным элементам. Не вдаваясь в сложную совокупность причин, породивших это явление, отметим, что буквально за несколько десятилетий в мире появилось и окрепло несколько новых научных дисциплин, а результаты исследований в этой области стали своеобразным маркером взаимоотношений человека и природы.

Два совершенно новых свойства, присущих радиоактивным элементам, привлекли к себе повышенное внимание и учёных и простых людей. Это превращение атомов и сопутствующее им ионизирующее излучение. История открытия ионизирующих излучений берет своё начало несколько ранее открытия радиоактивного распада.

Шарль Кулон

Французский физик Ш.О. Кулон (Coulomb, 1736-1806), прославившийся открытием известного ныне закона Кулона, в 1785 г. впервые наблюдал, как в некоторых случаях воздух становится проводником электричества, а заряженные металлические тела через воздух теряют свой электрический заряд.

Английский химик и физик Г. Дэви в 1809 г. выдвинул идею лучистой энергии. В 1815 г. шведский химик Я. Берцелиус наблюдал свечение гадолинита[1] и выделение из него радиоактивных газов.

Но, оказавшись рядом с открытием, эти замечательные естествоиспытатели его не заметили.

И радиоактивность могла быть открыта раньше. Но её значение учёные, возможно, не поняли бы. Так, собственно, и случилось за 30 лет до работы Анри Беккереля.

В 1868 году Парижская академия наук предоставила свою трибуну Ниепсу де Сен-Виктору (Abel Niepse de Saint-Victor, 1805-1870). Скромный естествоиспытатель, занимавшийся изучением фотографических процессов, отнюдь не жаждал славы. Он без всяких претензий доложил высокому

[1] Минерал ромбический. Химический состав непостоянен. Радиоактивен (содержит торий, реже — уран).

собранию свой опус «***О новых действиях света***». В нём он рассказывал, как различные виды света действуют на фотографическую пластинку. Ниепс де Сен-Виктор проделал много опытов, в том числе и с фосфоресцирующими веществами. И среди этих веществ была двойная сернокислая соль урана и калия. Её призрачное бледно-зелёное свечение заставляло темнеть пластинку, даже если она была обёрнута в чёрную бумагу. Он полагал, что это действие вызвано невидимыми «химическими лучами». Учёные довольно равнодушно выслушали рассуждения Ниепса о некоем новом сорте световых лучей, которые проходят сквозь плотную бумагу. Сообщение исследователя было напечатано, пожалуй, лишь из соображений этики. Напечатано — и забыто!

Сэр Уильям Крукс

Сэр Уильям Крукс (William Crookes, 1832-1919) в конце 60-х годов 18 века изобрёл трубку, названную в его честь трубкой Крукса (Crookes tube). В его исследованиях проводимости электричества при низких давлениях газа он обнаружил, что при понижении давления газа в этих трубках отрицательный электрод (катод) начинал испускать лучи (так называемые “*катодные лучи*”). В 1879 г. он развил учение о лучистом состоянии материи, разработал методы исследования и свойства катодных лучей. По существу он работал с Х-лучами.

С 1890 года начал проводить опыты с трубками Гитторфа-Крукса немецкий ученый Филипп Эдуард Антон Ленард (Philipp Eduard Anton von Lenard, 1862-1947), впоследствии претендовавший на открытие Х-лучей.

По тому же поводу проф. Гудспид (Goodspeed) сказал в 1896 г.: "*Мы не можем притязать на приоритет, т. к. мы открытия не совершили. Мы только просим вас помнить, что за шесть лет до сего дня первый в мире снимок катодными лучами был сделан в физической лаборатории Пенсильванского университета*".

В журнале "Природа и люди" № 28 за 1896 год было опубликовано сообщение об открытии директором Бакинского реального училища Евгением Каменским лучей, обладающих фотохимическим действием, и об опытах секретаря Бакинского фотографического кружка Мишона, за одиннадцать лет до сообщения Рентгена, получившего снимки, аналогичные рентгеновым. Работал с лучами и Этингер из Риги и многие другие.

Но, пожалуй, первым в этой области стал русский (украинец по национальности) профессор Иван Павлович Пулюй, который в 1880-1882 годах подробно описал видимые катодные лучи [3]. А в 1881 году сконструированная им трубка, излучающая Х-лучи — прообраз современных рентгеновских аппаратов, была удостоена Серебряной медали на Международной электротехнической выставке в Париже. Во всем мире она стала известна как «лампа Пулюя» и даже в течение некоторого времени выпускалась серийно. Сконструированная за 14 лет до работ В. К. Рентгена, она генерировала лучи, названные впоследствии по предложению анатома Колликера ***рентгеновскими***. С помощью этого устройства И. П. Пулюй впервые в мировой практике сделал снимок сломанной руки 13-летнего мальчика, снимок руки своей дочери с булавкой, лежащей под ней, а также снимок скелета мертворождённого ребёнка. Серия рентгенограмм органов человека, выполненная Пулюем, была настолько чёткой, что позволила выявить патологические изменения в телах пациентов.

Свои опыты с «лампой Пулюя» учёный опубликовал в статье "Сияющая материя и четвёртое состояние вещества" в 1883 г. в Вене в брошюре на 86 страницах [4].

Пулюй понимал, что имеет дело с серьёзным открытием, фиксировал результаты, но, занимаясь крупным делом по строительству электростанций в Австро-Венгрии, не был расторопен с патентом. В. Рентгену работы Пулюя были известны из уст самого исследователя — оба трудились какое-то время вместе в лаборатории проф. А. Кундта в Страсбурге. Кроме того, Рентген переписывался с Пулюем и поэтому был хорошо информирован о его исследованиях, он, вероятно, видел и снимки, сделанные Пулюем. Во время одного из разговоров Пулюй доложил Рентгену о своих наблюдениях, желая подкрепить свои выводы мнением учёного. Последний внимательно выслушал его, но никакого определённого мнения не высказал…

В автобиографических записках И. Пулюя есть место, где учёный жалуется своему земляку — биохимику Ивану Горбачевскому, что наука наказывает его за медлительность. На две недели позже издания брошюры Рентгена, Иван Павлович Пулюй сделал доклад о лучах в Пражском политехникуме. Рассказывают, что он тяжело переживал славу Рентгена не столько потому, что лишился первенства: Иван Павлович не мог и в мыслях допустить, что учёный (!) может поступить неблагодарно — умышленно не упомянуть его имени в своих сообщениях.

В.К. Рентген

Справедливости ради надо сказать, что В.К. Рентген по словам биографов был "*человек в высшей степени скромный, уединённый, настойчиво избегавший света и гласности*". Учёный писал своему другу зоологу Бовери: "*Я открыл что-то интересное, но я ещё не знаю, точны ли мои наблюдения*". Нигде не назвал Рентген лучи ни своим именем, ни именем других учёных, об исследованиях которых он прекрасно знал. "*Вот уж поистине, чем крупнее учёный, тем он скромнее*!" — восклицает С.А. Рейнберг [5], написавший статью "Жизнь Рентгена и история открытия рентгеновых лучей".

Надо сказать, что Германия не хотела признать учёного из-за того, что Рентген не был в классическом понимании немцем, не имел классического образования (у него не было даже аттестата о среднем образовании: в своё время исключённый из гимназии, сдать экзамен экстерном он так и не смог[2]); не был он в классическом смысле и профессором. Ученая Германия, открещиваясь от учёного, не спешила печатать его работы, зато пресса Европы блестяще сделала дело, которое могла сделать только она.

8 ноября 1895 года Вильгельм Конрад Рентген (Rôntgen, 1845-1923) просто экспериментировал с разрядной трубкой (трубкой Крукса), которая тогда получила широкое распространение в экспериментальной физике. Рядом лежал платиноцианид бария. Наличие этого вещества, как и разрядной трубки, у Рентгена не было чем-то необычным: многие ученые того времени экспериментировали с платиноцианидом бария, который светился в невидимых глазом ультрафиолетовых лучах. В разрядных трубках различной конструкции возникало очень красивое разноцветное свечение, которое менялось в зависимости от давления газа в трубке. Рентген решил уменьшить давление до тех пор, пока свечение в трубке не исчезнет. И вдруг он заметил яркую вспышку маленьких флуоресцирующих кристаллов, лежавших на лабораторном столе, платиноцианид начал светиться, причём наиболее интенсивно непосредственно перед тем, как свечение в трубке пропадало, т. е. вакуум в трубке становился слишком высоким, чтобы в ней мог идти ток. Естественно Рентген подумал, что свечение вызвано ультрафиолетовыми лучами, которые могла генерировать трубка. Он закрыл ее бумажной ширмой, которая была покрыта платиноцианидом бария, надеясь перекрыть свечение. К его удивлению, ширма засияла бледно-зеленым светом, а свечение кристаллов не только не прекратилось, но даже не уменьшилось. Выполнив еще несколько экспериментов, Рентген понял, что открыл какой-то новый вид излучения, способный проникать через вещества, непроницаемые для видимого света.

Нередко учёные стремятся немедленно опубликовать своё открытие. Рентген же считал, что он должен исследовать свойства новых лучей и получить какие-то данные об их природе. Он провел семь недель в напряженной работе, почти не выходя из лаборатории и проверяя все предположения. Рентген показал, что лучи исходили именно из трубки, что они в большей или меньшей степени проникали через большинство материалов. Так, книга в тысячу страниц их почти не задерживала, а прозрачное стекло, содержащее свинец, поглощало их в значительной степени. Рентген обнаружил, что лучи действуют на фотографическую пластинку, и, сделав (22 декабря 1895) рентгеновский снимок руки своей жены Анны,

[2] Между тем в 1868 г. Рентген заканчивает Политехнический институт, а в 1869 г. в возрасте 23 лет защищает докторскую диссертацию.

установил, что ее кости поглощали излучение сильнее, чем мышцы. Рентген не обнаружил ни теплового, ни какого-либо другого воздействия лучей на наши органы чувств. Не зная природы этого излучения, он назвал его симптоматично: «***Х-лучами***».

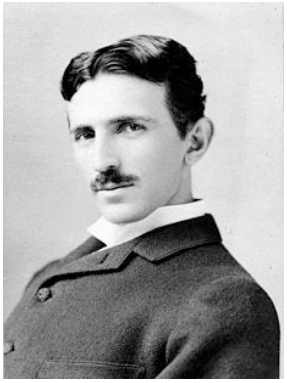
23 января 1896 года на заседании Общества естествоиспытателей в Вюрцберге он произвёл снимок руки председателя Общества, известного анатома Келликера. Тогда же председатель предложил назвать эти лучи именем их первооткрывателя, но ещё долго их называли ***Х-лучами***, во многом, как можно полагать, из-за позиции самого Рентгена.

В марте 1896 г. Рентген выступил со вторым сообщением. В этом сообщении он описывает опыты по ионизирующему действию лучей и по изучению возбуждения Х-лучей различными телами.

Вильгельм Конрад Рентген в 1901 году первый из физиков был удостоен Нобелевской премии. За ней он съездил, но выступать с обязательным докладом даже и не стал. Лучи уже жили собственной, почти взрослой, жизнью, а Рентген, добившийся небывалой популярности, почему-то стал вдруг "*убеждённым противником популяризации научных знаний среди населения*". Он не выступал на заседаниях и съездах, "*в обращениях с людьми был недоверчив, молчалив... читал лекции сухо, скучно, непривлекательно, так что студенты и публика ходили к нему в аудиторию скорее для того, чтобы увидеть мирового учёного, а не услышать его. Того, что обычно называется школой, Рентген создать не мог...", "Такова ирония судьбы, что единственная собственная теория Рентгена, согласно которой рентгеновы лучи представляют собой продольные... колебания эфира..., впоследствии оказалась ошибочной и фактически не подтвердилась*". Резкий и грубый с посторонними, он только с немногими близкими приветлив и разговорчив. Он уходит "в затвор". О нем забывают. Что это? Усталость от славы? Чувство неполноты содеянного? "Предельная скромность"? Муки совести? Симптомы хронической болезни? Ответ Вильгельм Конрад Рентген взял с собой в мир иной: в 1923 году в Мюнхене в возрасте 78 лет Рентген умирает от рака толстой кишки. В своём завещании учёный потребовал уничтожить все его многочисленные документы, в том числе, научную и личную переписку. Это полностью не было выполнено, и в мир просочились сведения, неумело скрываемые биографами.

Подобные исследования подготовили почву для работы с явлениями радиоактивности. Однако без общей теории и стечения обстоятельств исследователи терялись в огромной массе различных наблюдений.

Точно также прошли без широкого обсуждения аналогичные опыты Арнодона, безвестного химика из Лиона и современника А. Беккереля знаменитого англичанина Д.Дж. Томпсона, открывшего в 1997 г. электрон. А ведь этим неудачникам оставалось сделать полшага до открытия радиоактивности. Но эпоха «лучевой лихорадки» ещё не наступила. Она началась лишь после того, как Рентген обнаружил «Х-лучи». Открывать новые лучи с этой поры стало своеобразной модой. Дух времени в какой-то мере облегчил задачу Беккереля.



Никола Тесла

Сразу же после открытия Рентгена было отмечено действие Х-лучей на разные живые организмы. В 1896 г. одним из первых русский физиолог, знаток «животного электричества», ученик И.М. Сеченова, Иван Романович Тарханов провел исследование реакции насекомых и лягушек на облучение[3].

Всего за год со времени открытия Х-лучей в мире было опубликовано 49 монографий и около 1000 статей, в которых затрагивались и вопросы действия Х-лучей на живые организмы. Тогда же появились и первые сообщения о поражениях кожи (эритемах, дермитах и к 1897 году было описано уже 23 случая кожных поражений, вызванных рентгеновским облучением) и выпадениях волос у лиц, работающих с рентгеновскими аппаратами и подвергшихся облучению.

Определённый интерес представляют наблюдения Николы Тесла (Tesla, 1856-1943), хорватского ученого, по меткому выражению Robert Lomas «***человека, который изобрёл XX век***», относительно

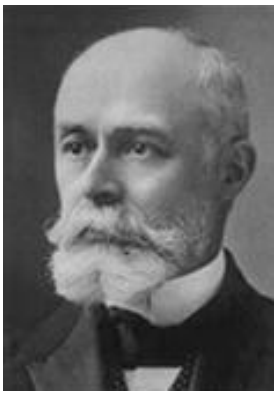
[3] Его статья «Опыт над действием рентгеновых Х-лучей на животный организм», напечатанная в Известиях Санкт-Петербургской биологической лаборатории в 1896 году, появилась через несколько месяцев после того, как Рентген впервые сообщил ученому миру о своем открытии. Тарханов обнаружил, что у облученных лягушек изменяются некоторые физиологические реакции. Вскоре и ученые других стран — Шобер, Эткинсон, Лоприоре рассказали о своих экспериментах.

ионизирующего излучения:

“…Спустя некоторое время, экспериментируя с мощными трубками Ленарда на очень небольших расстояниях, я отметил другие удивительные проявления. Например, экспонирование руки вблизи диафрагмы в течение всего нескольких секунд вызывает ощущение стянутости кожи, и даже мышцы напрягаются, так что приходится преодолевать их сопротивление при сжатии кулака, но после нескольких сжиманий и разжиманий это ощущение исчезает, не оставляя, по-видимому, пагубных последствий. Кроме того, наблюдалось несомненное воздействие на носовые органы выделения, подобное тому, что происходит при простуде… Но наиболее интересен в этом отношении следующий результат: когда исследователь в течение некоторого времени наблюдает за работой такой мощной лампы и его голова находится совсем рядом с ней, он вскоре начинает испытывать ощущение столь необычное, что его нельзя не заметить, если хоть раз проделать это, так как оно почти так же реально, как прикосновение” [6].

К тому времени приурочен и первый удачный случай лечения рака груди американским физиком Эмилем Груббе[4], хотя сам он впоследствии умер от злокачественной опухоли, инициированной излучением.

В 1898 году Мария Складовская-Кюри подарила Анри Беккерелю драгоценную в то время пробирку с неизвестным ещё радием. Беккерель отправлялся в Англию читать доклад о радии. Драгоценная трубочка была запаяна, завёрнута в бумагу, положена в картонную коробочку и спрятана в жилетный карман, где и пролежала около 10 часов во время переезда. Ни в это время, ни в ближайшие дни ничего особенного не произошло. Но через 10 дней Беккерель заметил у себя на теле, как раз против жилетного кармана, где лежала пробирка с радием, красное пятно. Пятно вскоре сделалось более резким и приняло очертания трубочки. Придя в восторг и ярость, он пожаловался Марии Кюри на проделки их страшного детища. Ещё через 10 дней на этом месте образовалась гноящаяся ранка, которая долго не заживала и только примерно через месяц затянулась, образовав длинный рубец [7]. Так впервые было обнаружено и понято удивительное свойство радиоактивного излучения воздействовать на живую ткань.



Антуан Анри Беккерель

Мария Кюри

Сама Мария Кюри, перенося в запаянной стеклянной трубочке несколько сантиграммов очень активного вещества, получила ожоги такого же характера, хотя маленькая пробирка находилась в тонком металлическом футляре.

В 1900 году немецкие учёные Вальхов (Walkoff) и Гизель (Geisel) сообщили, что новое вещество (речь шла все о том же радии) действует физиологически. Это проверил Пьер Кюри, подвергнув облучению радия самого себя. Он привязал к своему предплечью пробирку с радием и носил ее в течение 10 часов. К его радости, участок кожи оказался поврежденным! В заметке для Академии наук он спокойно описывает наблюдаемые симптомы. Вот запись из рабочего дневника ученого, который скрупулезно наблюдал за «объектом исследований»: “*Кожа покраснела на поверхности в 6 кв. см, имеет вид ожога, но не болит или болезненна чуть-чуть. Через некоторое время краснота, не распространяясь, начинает становиться интенсивнее, на 20-й день образовались струпья, затем рана, которую лечили перевязками; на 42-й день стала перестраиваться эпидерма от краев к центру, а на 52-й день остается еще ранка в 1 см*^{2}*, имеющая сероватый цвет, что указывает на более глубокое омертвение тканей*” [8].

Восторг, радость, новые горизонты познания — вот что несло открытие радиации на первых порах.

---

[4] 29 января 1896 в Чикаго зарегистрирован патент по лечению рака груди Х-лучами. Всего через 6 дней после триумфального выступления Рентгена на заседании общества естествоиспытателей в Вюрцбурге в Чикаго к доктору Джиллману обратился физик Груббе. Узнавший об опытах Рентгена всего три недели назад, он стал проводить свои собственные эксперименты и получил сильные ожоги руки. Джиллман был настолько поражен эффектом, что отправил к Груббе на облучение свою пациентку с неоперабельным раком молочной железы. По-видимому, результат был успешный, потому что Груббе и в дальнейшем практиковал рентгенотерапию после того, как получил соответствующую медицинскую подготовку.

Дочь, получивших немалые дозы облучения Пьера и Марии Кюри, Ева[5] описывает этот период такими словами [9]:

“Радиоактивность, выделение теплоты, образование гелия и эманации, спонтанный распад... Как далеко мы ушли от теорий инертной материи, неизменного атома! Каких-нибудь пять лет тому назад учёные ещё верили, что Вселенная состоит из вполне определённых тел, из неизменных элементов. А теперь оказывается, что частицы радия каждую секунду выталкивают из самих себя атомы гелия и выбрасывают их в пространство с огромной силой. Этот микроскопический и страшный взрыв Мари назовёт "катаклизмом ядерного превращения"; остаток же его представляет собой атом эманации радия, который превратится в другое радиоактивное вещество, а оно, в свою очередь, претерпит распад. Сейчас мы знаем, что радиоактивные элементы образуют своеобразные семейства, где каждый из его членов выделяется в результате самопроизвольного превращения материнского вещества: радий — потомок урана, полоний — потомок радия. Эти тела ежемгновенно создаются и саморазрушаются по вечным законам: каждый радиоактивный элемент теряет половину своей массы в точно определённое, одно и то же время, которое назвали периодом полураспада.

В неподвижной внешне материи происходят рождения, столкновения, убийства и самоубийства. В ней заключены драмы, вызываемые беспощадным предопределением. В ней жизнь и смерть.

Таковы факты, открытые нам радием. Философам не остаётся ничего, как заново изучать философию, а физикам — физику”.

Помимо выделенных Марией и Пьером Кюри радия (^{226}Ra) и полония (^{210}Po) была обнаружена радиевая эманация — Резерфорд наблюдает испускание торием радиоактивного газа, названного ими эманацией тория (сейчас его называют радон). Статья Резерфорда об эманации тория была напечатана в Англии в феврале 1900 года.

Так в самом начале 20-го столетия ученые с изумлением обнаруживают, как много радиоактивных веществ находится в окружающей среде. Все они существуют в природе и могут быть не только твёрдыми, но и газообразными. Скоро они узнают, что радиоактивные вещества всюду, они буквально везде. Более того, В.И. Вернадский одним из первых обратил внимание, что, по-видимому, все известные химические элементы нестабильны, а значит и радиоактивны.

Впоследствии, начиная с первых измерений радона, выполненных Эльстером и Гейтелем (Elster and Geitel, 1901), были обнаружены высокие концентрации радона в воздухе шахт Шнееберга и Яхимова. В 1903 г. они же пришли к выводу о существовании излучения, способного постоянно ионизировать воздух. Эта способность и породила впоследствии название: — «***источники ионизирующего излучения»*** (ИИИ) и первую единицу измерения — ***рентген (Р)***[6]**,** которая была впервые введена в качестве единицы дозы рентгеновского излучения в 1928 году II Международным конгрессом радиологов в Стокгольме [10].

Экспериментально было установлено, что для разделения (ионизации) одной молекулы воздуха (в принципе не очень зависит от вещества) на два иона (положительный и отрицательный), обладающих элементарным электрическим зарядом, необходимо в среднем затратить энергию, равную 33-34 эВ[7] (5,3-5,4·10^{-18} Дж) [11]. Это справедливо для электронов и фотонов с энергией от 20 до 3000 кэВ и для рентгеновских лучей длиной волны 0,04-1 Å [10].

Первые случаи рака, в особенности рака кожи, вызванного "***рентгеновским излучением радия***[8]", были описаны в начале 20-го века [12, 13]. Однако воздействие радия и продуктов его распада было обнаружено (хотя и адекватно не понято) значительно раньше. Исторические корни наблюдаемых биологических эффектов, вызванных продуктами распада радия, простираются вглубь вплоть до 15 века.

---

[5] Е́ва Дени́за Кюри́-Лабуа́сс, прожившая, кстати, почти 103 года (6.12.1904-22.10.2007).

[6] Рентген первоначально определялся как количество поглощенной дозы в единице объема; с 1954 г. равен экспозиционной дозе фотонного излучения, при которой в 1 см³ воздуха, находящегося при нормальном атмосферном давлении и 0°С, массой 0,001293 г образуются ионы, несущие заряд, равный 1 единице заряда СГСЭ (≈3,33564·10^{-10} Кл) каждого знака. При дозе рентгеновского или гамма-излучения, равной 1 Р, в 1 см³ воздуха образуется 2,082·10^{9} пар ионов.

[7] У Fano диапазон определен как 30-35 эВ [11].

[8] В то время часто все излучения радиоактивных веществ нередко соотносили с рентгеновским излучением, хотя в данном случае природа излучения была иной.

Этот путь познания полный дилемм, противоречий и разочарований, некоторые из которых существуют и поныне. История эта поучительна, она частично описана Шуттманном и Стэннардом [14, 15], и в сокращенном виде воспроизведена в замечательной саге о радоне радиолога В. Якоби (W. Jokobi), приведённой в Публикации № 65 МКРЗ [16].

“Примерно в 1470 г. в районе Шнееберга, маленького городка в Саксонии (Германия), на северном склоне горы Эрцгеберг (Рудная гора) была развернута интенсивная добыча серебра. Серебро в то время также добывали в районе Иоахимсталя (ныне Яхимов) на южной Богемской стороне Рудной горы. Способы добычи, применяемые в этих районах в начале 16 века, описаны и проиллюстрированы Агриколой[9], называемого отцом минералогии и работавшего врачом в Иоахимстале с 1527 по 1533 год. Его наиболее известная книга "De Re Metallica" была переведена с латыни на английский язык американским горным инженером Гербертом Гувером (впоследствии ставшим президентом Соединённых Штатов) и его женой Лу. Агрикола описывает, что в Яхимове серебряная руда добывалась поверхностным способом, в то время как в Шнееберге — с больших глубин. Некоторые шахты достигали глубины 400 м.

В начале 16 века среди шахтёров в районе Шнееберга была замечена необычно высокая смертность от лёгочных заболеваний, особенно у молодых рабочих. Первое упоминание об этом было сделано Парацельсом в его книге "***Uber die Bergsucht und andere Bergkrankheiten***" (Об "Bergsucht" и других горных болезнях). Выражение "Bergsucht" является обобщающим термином для лёгочных заболеваний, наблюдаемых у шахтёров. Парацельс написал эту книгу в 1537 году, но она была опубликована только после его смерти [17].

Частота этого лёгочного заболевания, которое позже назвали Schneeberger Lungenkrankheit (Шнеебергская лёгочная болезнь), увеличилась в 17 и 18 веках, когда была увеличена добыча серебра, меди и кобальта [18]. Окончательно заболевание идентифицировали как рак лёгких Хертинг и Гесс [19]. Изначально предполагалось, что это лимфатическая саркома, возникающая из бронхиальных лимфатических узлов, а несколько позже заболевание было классифицировано как бронхиальный рак. Хертинг и Гесс упоминают, что от рака лёгких в районе Шнееберга умирало около 75 % шахтёров. Доступные публикации показывают, что процент среди шахтёров Яхимова был, вероятно, ниже”.

С поражающим действием ионизирующего излучения связали заболевание раком легких 75 шахтеров из Саксонии, добывавших железную руду. Заболевание было диагностировано в 1878 г. Причиной заболеваний был радиоактивный газ радон, накапливающийся в шахтах с высоким содержанием урана в горных породах. Ранее эту «горную болезнь» связывали со злыми духами.

Высокий уровень смертности шахтёров в Центральной Европе отмечался уже ранее XVII столетия, и основной причиной смерти был рак лёгких [19]. Но только в 1924 г. было высказано предположение, что рак лёгких возникает благодаря радону [20].

Исследовательская программа в Германии, начатая в 1936 г. Б. Раевским[10] в Институте биофизики Кайзера Вильгельма (позже Институт Макса Планка) во Франкфурте-на-Майне, обосновала связь между концентрацией радона и раком легких. Проведённые комплексные исследования включали в себя измерения концентраций радона в шахтах Шнееберга, α-активности образцов тканей и гистопатологические исследования образцов лёгочной ткани шахтёров, умерших от рака лёгких [21, 22]. В это время концентрация радона в большинстве шахт Шнееберга была в пределах 70-120 кБк/м^3. Однако, в одной из шахт средняя концентрация составляла примерно 500 кБк/м^3. Было также известно, что большинство шахтеров, работавшие в этой шахте, умерло от рака лёгких, её называли «шахтой смерти» [11].

Однако данные по Шнеебергу и Яхимову не позволили сделать каких-либо количественных оценок связи между облучением радона и раком лёгких. Более того, роль вдыхаемых короткоживущих

---

[9] АГРИКОЛА (Agricola) (настоящая фамилия Бауэр, латинское: agricola — земледелец, перевод с немецкого слова Bauer) Георг (1494-1555), немецкий учёный. Главные труды "О горном деле и металлургии" (1550, 12 книг) до 18 в. служили основным пособием по геологии, горному делу и металлургии.

[10] Раевский Борис Николаевич (нем. Boris Rajewsky; 1893-1974) — биофизик. Первым ввёл в оборот термин "***биофизика***". Директор Института биофизики Общества кайзера Вильгельма во Франкфурте-на-Майне (1937-1966). Именем Б. Раевского назван Биофизический институт в Саарбрюкене.

[11] По современным оценкам такие концентрации могли привести в течение года работы (2000 часов) к эффективной дозе в 4 Зв.

продуктов распада радона в тот момент не была осознана [16].

“В 50-е годы XX века в Университете Рочестера [23, 24] и в Институте биофизики Макса Планка, Франкфурт-на-Майне [25-27] были проведены экспериментальные исследования по депонированию и удержанию дочерних продуктов распада радона и торона в лёгких при ингаляции. Результаты этих исследований позволили количественно оценить среднюю дозу альфа-излучения на бронхиальный эпителий от вдыхаемых дочерних продуктов радона. Также были разработаны дозиметрические лёгочные модели для оценки распределения активности и дозы вдоль бронхиальных путей [28, 29]. Из этих исследований был сделан вывод, что максимальные дозы альфа-облучения следует ожидать в клетках-мишенях сегментальных бронхов. Дозиметрия лёгких от ингалированных короткоживущих продуктов распада радона, ныне называемых дочерними продуктами распада (ДПР) остается важной и достаточно противоречивой областью исследований.

Результатом этих исследований явилась разработка более надежных методов мониторинга дочерних продуктов распада радона в шахтах. В Соединённых Штатах была разработана концепция скрытой энергии ДПР в воздухе, так называемая "***концепция рабочего уровня***[12]" [30]. Практическое использование подтвердило пригодность этой упрощённой концепции для целей мониторинга и оценки облучения шахтёров за счёт ДПР радона”.

Взгляд на радон как на возможную причину рака лёгких был широко признан в 1986 году, в связи с отнесением Всемирной организации здравоохранения этого газообразного вещества к канцерогенам, и таким образом ответственным за возникновение рака лёгких у человека [31, 32].

Но вернёмся в конец века XIX и начало века XX-го.

Предупреждение о потенциальной опасности рентгеновского облучения для человека пришло уже через несколько недель после открытия Рентгена. В Великобритании Боуэн (U.R.L. Bowen) в Лондонском клубе 12 марта 1896 г. предупредил, что рентгеновские луче могут производить эффекты, схожие с солнечными ожогами. В апреле того же года Стивенс (L.G. Stevens) сообщил в британском медицинском журнале (British Medical Journal), что у облучённых рентгеновскими лучами людей наблюдался нездоровый загар и дерматит. Предупреждения также пришли из США: в марте 1896 г. Томас Эдисон [33] сообщил о воспалённых глазах после длительного воздействия, а Уильям Мортон наблюдал ожоги [34].

О дерматите и выпадении волос сообщили Даниэль (J. Daniel) из Вандербильтского университета после часовой экспозиции черепа пациента [35].

К числу наиболее ранних сообщений о вредном воздействии X-лучей относится и сообщение из Америки, рентгеновский дерматит наблюдался в США при лечении рака груди [36]. Подобные наблюдения вскоре были отмечены в ряде стран; например, описаны радиационные повреждения рук и пальцев британских экспериментальных исследователей [37], аналогичный доклад о немецких наблюдениях был выполнен Леппиным [38].

В декабре 1896 г. Леопольд Фройнд (L. Freund) одним из первых использовал рентгеновские лучи в качестве терапевтического инструмента. Вся спина 4-х летней девочки, представлявшая собою большую волосатую родинку, подверглась 10-и облучениям продолжительностью 2 часа каждый. Родинка была удалена, но пациентка страдала многочисленными и серьёзными язвами в течение многих лет. Тем не менее, в 1956 г. при обследовании, хотя и отмечались некоторые повреждения нижней части спины, общее состояние её было нормальным. Пациентка прошла ещё одно обследование 11 лет спустя, когда ей было 75 [35].

В 1897 г. Удин, Бертелеми и Дарье сообщили о 48 случаях поражения кожи рентгеновскими лучами, а в 1902 г. Гудман собрал данные о 172 случаях лучевого поражения человека [39].

В 1896 г. американский инженер Вольфрам Фач (Wolfram Fuchs) разработал первые рекомендации по защите от X-лучей [40]. Они гласили:

- применять экспозицию настолько малой насколько это возможно;

[12] Working Level Month (рабочий уровень месячной экспозиции воздействия радона и ДПР для профессиональных работников).

- не стоять ближе, чем 12 дюймов к лучевой трубке;
- покрыть кожу вазелином и оставлять дополнительный слой на наиболее поражённом участке.

Эти принципы защиты от радиации: временем, расстоянием и применением защитных экранов с тех пор остаются незыблемыми. Но в первое время они оставались скорее частными рекомендациями, чем стали общим правилом.

Начиная с 1902 г., пытаясь оградить рентгенологов и исследователей излучения от чрезмерных доз, в их кругах были распространены рекомендации, что дозы облучения (используя современные дозиметрические единицы) на уровне 10 Р/сутки (100 мЗв/сутки, примерно 20 000 мЗв/год) могут считаться допустимыми. Прошло более десятка лет, пока пришло отчетливое понимание того, что такие уровни облучения не могут считаться безопасными.

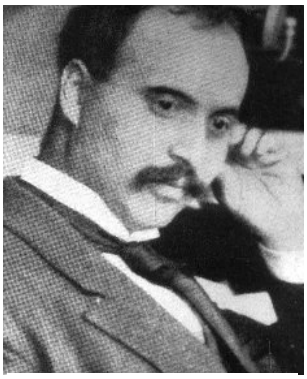
Между тем рентгеновская техника все шире внедрялась в практику медицинских исследований. Уже во время греко-турецкой войны в 1897 г. Британский Красный крест финансировал использование двух аппаратов в греческой армии. В течение 6 недель с их помощью были обследованы 114 раненных и получены убедительные свидетельства в их полезности для военных госпиталей [41]. Одновременно, Германский Красный крест поставил рентгеновский аппарат в турецкую армию, где также были получены положительные результаты.

Первые наблюдения за состоянием здоровья исследователей, работавших с лампами, заставили врачей задуматься о некоторых свойствах Х-лучей. Показательно выступление известного британского врача, сэра Джозефа Листера, который в своем президентском обращении к Британской ассоциации содействия развитию науки в сентябре 1896 отмечал: “*Установлено, что если кожные покровы долго подвергаются действию Х-лучей, то они становятся очень раздраженными и имеют схожесть с чрезмерным загаром. Это наводит на мысль, что передача энергии Х-лучей в тело человека может быть не совсем безразличной к воздействию на внутренние органы*” [42].

Возможность возникновения лучевых поражений у людей за счёт воздействия рентгеновского излучения заставило задуматься о введении некоторых ограничений, на первых порах сводившихся лишь к уменьшению времени работы с рентгеновскими трубками.

Действия рентгеновского облучения проявлялись не мгновенно, давая пищу для размышлений.

В США широкую огласку получили два случая: Клэренс Мэдисон Далли (Clarence Dally, 1865-1904) после его ухода из ВМС начал работать с 1896 г. с Томасом Эдисоном[13]. Он должен был тестировать лучевые трубки, при этом его рука часто оказывалась между флюороскопом (экраном) и трубкой. По мере работы состояние его здоровья начало резко ухудшаться: выпали волосы, лицо стало морщинистым, а на руках образовался дерматит. Старение кожи на руках прогрессировало в течение нескольких лет и привело к развитию рака. В 1901 г. ему ампутировали левую руку, а в 1903 году были удалены пальцы правой руки. Позже и правую руку ампутировали, а в октябре 1904 он скончался. Эдисон прекратил эксперименты с лучевыми трубками, но другие продолжали их использовать.



Кригор Кассабиан

Другой случай связан с доктором армянского происхождения, иммигрировавшего из Турции в США, Миграном Кригором Кассабианом (Mihran Krikor Kassabian, 1870-1910), который начал работать в 1898 г. в медико-хирургическом колледже и клинике в Филадельфии. Сначала он работал в отделении электротерапии, но одновременно заинтересовался получением снимков с помощью Х-лучей. Объединив оба направления, он придал своей лаборатории статус клинического отдела по радиологии. В течение двух лет он исследовал более 3000 пациентов и сделал более 800 рентгеновских снимков. В 1903 году Мигран стал директором рентгеновской лаборатории в клинике Филадельфии. В 1904 г. была обнаружена небольшая язва на одной из его рук. Вскоре появились и другие язвы, быстро изуродовав запястья и принося мучительные боли. Мигран не сдавался, он продолжал работать, анализировать ситуацию с тем, чтобы найти средства защиты от опасных лучей. Болезнь прогрессировала у него 6 лет, и он скончался в 1910 году.

[13] Томас Альва Эдисон (1847-1931) — американский изобретатель, ученый и бизнесмен.

В Лондонской больнице Харнак (Harnac) с тремя помощниками: Реджинальдом Блэкколом (Reginal Blackall), Эрнестом Уилсоном (Ernest Wilson) и Гарольдом Шугарсом (Harold Suggars) работали с рентгеновскими лампами. К 1903 г. все они имели радиационные поражения. Уилсон сделал серию фотографий собственной руки, показывая прогрессирующее повреждение костей, приведшие к злокачественной опухоли и его смерти в 1911 году. У Харнака, в конечном счёте, обе руки были ампутированы. А Шугарс и Блэккол работали дольше и помогли организовать при больнице колледж рентгенологов [41].

Руки Кассабиана

Вебстер (Webster), член-учредитель Британского Рентгеновского общества, был первым в Великобритании, сделавшим доклад о радиационном "***загаре***", который он изучал на своей правой руке [41].

В этот период для оценки «качества» рентгеновского излучения в нужной точке использовали метод подбора, основанный на эффекте покраснении кожи «похожем на загар». В дальнейшем это стало первой мерой дозы рентгеновского облучения, названной «***кожно-эритемной дозой***» (***КЭД), — "threshold erythema dose" (TED)***.

Под ***КЭД*** подразумевалось, что это — та минимальная доза рентгеновского излучения, которая вызывает при однократном облучении участка кожи размером 6×8 см и кожно-фокусном расстоянии 23 см появление через неделю лёгкого покраснения этого участка, через 3 недели — коричневого окрашивания и через 6 недель — выраженной бурой пигментации. Сколько известных и безвестных испытателей тестировали эту величину мы не знаем сегодня, но как часто бывает за новые знания приходилось расплачиваться годами жизни. Величина эритемной дозы в современных единицах измерения соответствует 6 Гр.

Интуитивно исследователи понимали, что рискуют собственным здоровьем, поэтому искали другие возможности для измерения мощности излучения и калибровки приборов. Вскоре появилось понятие «***бобовой дозы***», под которой понималась минимальная доза рентгеновского излучения, вызывающая задержку роста корешков конского боба. «Бобовая доза» использовалась в качестве дозиметрической единицы и соответствовала примерно 0,6 КЭД или 3,6 Гр.

На собрании Американского Рентгеновского общества в октябре 1907 года Р.В. Вагнер (Rome Vernon Wagner), производитель рентгеновских трубок сделал сообщение о том, что он носит в нагрудном кармане фотопластинку, и каждый вечер контролирует величину полученной дозы. К сожалению, этот первый описанный случай контроля за облучением не помог самому изобретателю, в начале 1908 г. Вагнер умер от рака [35].

Исследуя влияния радия на растения, низших и высших животных, а также на человека специалисты разных стран получали, в общем-то, сходные результаты. Были отмечены явления стимуляции и явления депрессии; разрушения и избирательности (элективное действие) на отдельные клетки, ткани и организмы; латентный период и многое другое пока необъяснимое.

Конечно, в этот период отдельные авторы приходили не вполне к одинаковым выводам, но в целом качественная картина действия как Х-лучей, так и препаратов радия уже вырисовывалась. И становилось понятным, что такие дозы как 100 мЗв/сутки не безопасны для здорового человека. Вместе с тем сохранялось понимание, что такие или даже более высокие дозы могут помочь вылечить ряд заболеваний. Желание избавить человечество от недугов, которые казались неизлечимыми неистребимо, именно поэтому многие исследователи неистово надеялись найти применение новых излучений в медицинской практике.

Особый интерес и значение для практической медицины в этот период представляло изучение действия радия на патологические ткани, в особенности на ткани злокачественных опухолей. Так авторитетный в этой области французский учёный Викхам (Louis Frédéric Wickham, 1861-1913) указывал, что специфические элементы злокачественных новообразований первыми реагируют на радий [43].

Е.С. Лондон (1869-1939)

1911 г. ознаменовался выходом в свет первой монографии[14], написанной Е.С. Лондоном[15] и посвящённой действию излучения радия на системы организма [44], — «**Радий в биологии и медицине**» [45]. На собственную руку Е.С. Лондон помещал предметы, обработанные эманацией радия, и получал «ожоги» кожи и язвы. С.В. Гольдберг, соратник Е.С. Лондона, изучал на самом себе действие излучения радия на нормальную кожу [46]. На месте возникших повреждений кожи через несколько лет развился лучевой рак, послуживший причиной гибели учёного.

В этот период человек был чуть ли не основным объектом исследования у радиобиологов, пытавшихся разобраться в механизмах воздействия. Но, по сути, их описания носили качественный характер.

В 1914 г. на I Всероссийском съезде по борьбе с онкологическими заболеваниями обсуждались не только вопросы лечения злокачественных новообразований рентгеновскими лучами и лучами радия, но и задачи по усилению мероприятий по охране труда медицинского персонала, подвергающегося облучению в профессиональных условиях. В принятой резолюции съезда было указано на необходимость разработки специальных правил по защите лиц, работающих с источниками ионизирующих излучений. Это было одно из первых отечественных требований в области обеспечения радиационной безопасности человека [47].

Достаточно интенсивно, хотя и с некоторым отставанием от европейских стран и США шло развитие радиобиологии в России: в сентябре 1913 г. д-р М.И. Неменов обратился к д-ру В.В. Дуранте и д-ру П.Г. Мезерницкому с предложением созвать предварительное совещание для организации Общества Российских Рентгенологов и Радиологов [48]. Первое учредительное собрание состоялось 13 февраля 1914 г. Устав общества был утверждён 22 января 1916 г. Первое общее собрание состоялось 28 апреля 1916 г., на котором было выбрано 7 членов правления и 3 кандидата. В члены правления были выбраны: физик О.Д. Хвольсон (1852-1934), врач П.Г. Мезерницкий (1878-1943), врач А.П. Ерёмич (1876-1920), рентгенолог А.К. Яновский (1865-1942), физик С.Я. Терешин (1863-неизв.), медик М.И. Неменов (1880-1950), медик Е.С. Лондон, а в кандидаты: О.О. Ден, С.В. Гольдберг, А.Н. Федорицкий.

В 1918 г. в Петрограде было основано первое в мире научно-исследовательское учреждение рентгенорадиологического профиля — Государственный рентгенологический, радиологический и раковый институт (ныне — Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Росздрава). Основатели института — ученик В.К. Рентгена проф. А.Ф. Иоффе и проф. Женского медицинского института М.И. Неменов при непосредственном и активном участии Наркома просвещения А.В. Луначарского. Первым выборным президентом института был проф. А.Ф. Иоффе (1919 г.), в 1920 г. эту должность занял проф. М.И. Неменов, который был директором института в течение 30 лет. В 1929 г. он стал одновременно начальником организованной в Военно-медицинской академии кафедры рентгенологии и радиологии, был одним из первых отечественных радиологов мирового уровня.

В 1919 г. создаётся Украинский рентгенорадиологический и онкологический институт, а в 1924 г. начал работу Центральный НИИ радиологии и рентгенологии в Москве. Создавались кафедры радиобиологии в мединститутах и на биологических факультетах университетов.

Продолжая краткий экскурс в историческое прошлое новых научных дисциплин, заметим, что изучение нового воздействия было обращено и на представителей животного и растительного мира. Роллинс (Rollins), дантист из Бостона, желая найти средство защиты от Х-лучей, в 1901 г. начал использовать морских свинок для экспериментов по изучению действия облучения на живые организмы.

---

[14] .Первая в мире монография по радиобиологии, обобщающая накопившиеся к тому времени данные о биологических и медицинских эффектах излучения радия, была написана по заказу Лейпцигского издательства Е.С. Лондоном и вышла в свет в 1911 г. на немецком языке.

[15] Лондон Ефим Семенович (1868-1939), русский учёный, советский патофизиолог, биохимик и радиобиолог, заслуженный деятель науки РСФСР (1935), доктор медицины (1900). Окончил Варшавский университет (1894). С 1895 г. до конца жизни работал в институте экспериментальной медицины; с 1924 г. профессор ЛГУ и других вузов Ленинграда. Основные работы по действию рентгеновских лучей на животных, влиянию лучей радия на растительные и животные объекты.

Зверюшек он сажал в коробку, чтобы они не убежали. Один раз он облучал беременную морскую свинку, плод которой умер, при этом на теле свинки не было ожогов, возможно, потому что мягкие лучи задерживались стенками коробки. Такие опыты, чтобы исключить случайность, он проделывал несколько раз, оставляя и контрольную группу животных. Это были одни из первых экспериментов, показывающие, что от радиации есть поражения, возможно, гораздо серьёзнее, чем ожоги кожи и косметические эффекты [49].

В 1903 году Г. Альберс-Шонберг и Ф. Фрибен впервые сообщили о том, что при облучении кроликов и морских свинок происходит деструкция мужских половых клеток и наступает стерильность животных. В этом же году российский учёный Е.С. Лондон впервые описал изменения структуры облучённых яичников, в которых наблюдалось резкое уменьшение числа фолликулов, а в сохраняющихся фолликулах выявлялись дегенеративные изменения.

В Германии в 1904 г. Г. Петерс обнаружил нарушение деления в облучённых клетках, П. Линзер и Э. Хельбер в 1905 г. — появление токсических веществ в крови облучённых животных. Вслед за этим французские исследователи Ж. Берганье (J.A. Bergonié, 1857-1925) и Л. Трибондо (L.M.F.A. Tribondeau, 1872-1918) обнаружили различную чувствительность отдельных видов семяродных клеток к действию радиации, а также установили, что наиболее радиочувствительными являются сперматогонии (стволовые половые мужские клетки), а наиболее ***радиорезистентными***[16] — зрелые сперматозоиды, облучение которых не вызывало изменений их морфологии. На основании приведённых экспериментов в 1906 году они сформулировали правило, известное в радиобиологии как «***закон Бергонье и Трибондо***» [50], согласно которому более радиочувствительны пролиферирующие и мало дифференцированные клетки, чем покоящиеся и дифференцированные. Иными словами радиочувствительность органа, ткани (организма) прямо пропорциональна скорости деления клеток внутри этих структур и обратно пропорциональна завершённости их строения.

Здесь важно отметить, что исследователи старались обнаружить неблагоприятные (вредные с функциональной точки зрения) для клетки эффекты. Для этого подбирались сравнительно высокие дозы облучения. На основании своих наблюдений они быстро пришли к выводу, что опухолевые клетки более чувствительны к облучению, чем большинство клеток организма[17].

О различной чувствительности органов к облучению писала в своей обстоятельной работе о биологическом значении лучей радия петербургская исследовательница Любовь Моисеевна Горовиц (1879-1941) [51].

Л.М. Горовиц (1879-1941)

К 20-м годам XX века накопилось много разрозненных наблюдений о действии рентгеновского и гамма-излучений на разные биологические объекты. Однако эти исследования проводились различными специалистами — физиологами, зоологами, ботаниками, медиками — в рамках своих дисциплин. По существу, это был первый этап развития радиобиологии, её становления как науки.

Характеризуя этот этап, русский учёный Г.А. Надсон писал в 1920 г.: “Работ, посвящённых действию радия на живые существа, от бактерий и инфузорий начиная и до человека включительно, за последние 20 лет появилось очень много — сотни; литературный материал чрезвычайно обширен, но, к сожалению, в нем немало противоречий, а главное нам не достаёт систематизации добытых данных, в особенности обобщающих и руководящих воззрений; кроме того самый механизм действия радия на живое вещество остаётся невыясненным, загадочным, даже в основных своих чертах” [52].

Завершая этот этап становления радиобиологии, кратко отметим, что для дальнейшего продвижения помимо открытия механизмов воздействия необходимо было определиться с единицами измерения для проведения количественных оценок силы воздействия. Если для диагностических целей вполне

[16] От англ. «radio resistant» — стойкий к облучению.

[17] Позже было доказано, что наиболее чувствительными являются недифференцированные клетки, которые хорошо кровоснабжаются, быстро делятся и имеют активный метаболизм. В организме человека такими клетками являются гаметы, эритробласты, эпидермальные стволовые клетки и стволовые клетки желудочно-кишечного тракта. Минимальной чувствительностью обладают нейроны и мышечные клетки.

подходила эритемная доза или её эквиваленты со всеми их неопределённостями, то для медицинской терапии, начавшей все больше внедряться в медицинскую практику, необходима была более точная дозировка. Надо сказать, что к тому времени кроме бобовой дозы появились имитаторы человеческой руки и человеческого предплечья, избавлявшие исследователя при настройке и калибровке использовать живую ткань. Guilleminot в 1907 году использовал в качестве стандарта флуоресцентный экран, облучаемый источником радия известной силы (50 000 Бк), и сравнивал его с облучением Х-лучами [53]. Введённая им единица измерения «М» означала количество Х-лучей, падающих на 1 см^2/мин. Для определения интенсивности лучей от расстояния использовалась обратная зависимость от квадрата расстояния до источника. Вопрос о выборе единиц измерения остро стоял перед исследователями физиками в течение трёх десятилетий. Более подробно об этом периоде можно узнать из книги [53], в которой автор упоминает о примерно 50 единицах различных измерений ионизирующей способности, предложенных или используемых с начала века до 1937 г. Конечно, такое обилие индивидуальных мер оценки мощности излучения не способствовало сравнительному анализу эффектов.

К сожалению, почти все первые исследователи, так или иначе пострадали от ионизирующей радиации. В апреле 1936 года напротив госпиталя Св. Георга в Гамбурге, где много лет трудился один из пионеров медицинской рентгенологии профессор Генрих Альберс-Шонберг (Heinrich Ernst Albers-Schönberg, 1865-1921), погибший от лучевого рака, Германское общество рентгенологов открыло памятник — колонну, увенчанную лавровым венком. На ней была высечена надпись: «***Памятник посвящается рентгенологам и радиологам всех наций, врачам, физикам, химикам, техникам, лаборантам и сёстрам, пожертвовавшим своей жизнью в борьбе против болезней их ближних. Они героически прокладывали путь для эффективного и безопасного применения рентгеновских лучей и радия в медицине. Слава их бессмертна***».

Уже тогда, на этом памятнике было 169 имён учёных и врачей 15 национальностей. В настоящее время их значительно больше (появилось ещё 4 столбика с фамилиями). Многие из них умерли от лейкоза, рака кожи или костей. В те годы на съездах и конференциях рентгенологов можно было ещё встретить ветеранов без пальцев или даже без всей конечности — из-за ампутации по поводу рака или лучевого поражения. В книге Почёта, вышедшей в 1959 г. под редакцией Майера, содержится 360 имён исследователей и врачей рентгенологов, умерших от радиационных поражений, вызванных работами с радием и рентгеновским излучением [54]. Похвально, что специалисты одной профессии чтут пионеров в своей области, ставивших достижение цели выше собственного здоровья и даже жизни. Только, если бы так поступали все цеха, наши поселения были бы заставлены такими стелами. Но памятники и раньше и теперь ставят в память необычных и редких событий, обегая обыденное.

Подводя некоторый итог этапу открытия и использования ионизирующих излучений, отметим, что, несмотря на все большее понимание опасности от значительных доз облучения для отдельных лиц, технологии использования ИИИ в этот период бурно развивались в передовых странах. Особенно активно эти процессы проявились в медицине: рентгеновская диагностика, радиотерапия. Популяризация радиоактивности в обществе порою перехлёстывала «разумные» пределы, что, впрочем, всегда было свойственно по отношению к новому и необычному, когда общественные реакции выплёскиваются за привычные границы восприятия.

В качестве небольших примеров популярности самого понятия «радиоактивность» приведём рекламу косметических (рис. 1, 2) и лечебных (рис. 3, 4) средств и этикетку широко известной минеральной воды «Боржоми» (рис. 5).

Рисунок 1. Репродукции потребительских товаров с добавлением радия, выпускавшихся в начале XX века. Музей Марии Кюри, Париж

Рисунок 2. Пудра ТО-радий на основе радия и тория

Рисунок 3. Этикетка компресса, содержащего 0,1 мг ^{226}Ra и имеющего сертификат Радиевого института ф-та естественных наук в Париже.

Рисунок 4. Раствор радия. Принимать по одной бутылочке после еды

Рисунок 5. Радиоактивная вода «Боржом», 1929 г.

Несколько публикаций в прессе, получившее широкой общественный резонанс, не только притушили интерес к новомодным препаратам, но вскоре и поменяли отношение к ним на прямо противоположное.

Так 31 марта 1932 г. в одной из нью-йоркских больниц скончался от «таинственной» болезни, которая в течение 18 месяцев разрушала всю его костную систему, 52-летний стальной магнат, миллионер, известной спортсмен и плейбой Эбан Байере. Он стал жертвой употребления модного лекарственного препарата «Радитор», в каждой бутылке которого содержалось до 130 кБк ^{226}Ra (Напомним, сегодня допустимое количество потребления этого нуклида составляет 670 Бк/год, т. е. в 190 раз меньше, чем в одной бутылке). Эбан же выпил за 1,5 года около 1400 бутылок. Оценка полученной дозы составила 350 Зв, т. е. примерно в 100 раз выше смертельной для человека.

2 Развитие системы защиты от ионизирующего излучения

Человек всегда жил во враждебной среде, но в отличие от других видов он учился контролировать и изменять среду существенно более активно.

Dr. Taylor[18]

Второй этап развития радиобиологии, начавшись примерно в 20-х годах, продолжался до конца 40 - начала 50-х гг. Остановимся кратко на основных особенностях этого периода.

Необходимость защиты как персонала так и пациентов от облучения осознается небольшой группой специалистов разных стран все больше. От одиночных рекомендаций отдельных исследователей по средствам защиты и ограничением самой величины облучения наблюдается переход к корпоративным разработкам. Так в 1913 г. простые рекомендации по радиационной защите от Х-лучей разрабатывает британское общество Рентгена совместно с некоторыми исследователями из Германии. В 1920 г. британское и американское общество Рентгена разрабатывает более сложные рекомендации, которые приняли на вооружение и некоторые другие страны. В США, а через 6 месяцев (в апреле 1921 г.) и в Великобритании создаются Комитеты по защите от Х-лучей и радия. Британские рекомендации по защите стали первыми в мире, которые были опубликованы. Вскоре ряд других стран последовали за США и Великобританией, устанавливая собственные национальные комитеты по составлению правил безопасности для всех лиц, подверженных облучению проникающими лучами. И сразу эти комитеты ставят перед собою задачу создания условий для проведения более активного организационного интереса к защите от рентгеновского излучения на международном уровне. Необходимость выработки общих правил на основе обмена накопленной информации, как в радиобиологии, так и в области практического использования облучения была несколько отодвинута событиями, связанными с мировым переделом собственности (Первая Мировая война, революции в Российской империи). На какое-то время эпицентры исследований передвинулись в более далёкие от военного театра территории.

Следует отметить, что первые попытки нормирования радиационного воздействия на человека начинались, так как и принято было в гигиене, с определения порога, и ещё в 1925 г. **предел допустимого облучения** определялся как доза, ***"…которую работник может перенести в течение длительного времени без последующих повреждений"*** [55]. Важность такого подхода трудно переоценить в тот период. Ведь некоторые видимые эффекты проявлялись через несколько суток, но были и такие, проявление которых занимало годы. Интуитивно учёные разных стран начинали понимать необходимость длительных эпидемиологических наблюдений для обоснования пределов допустимого облучения. Отдельные наблюдения за облучением животных и человека явно подталкивали к этому, но до обоснований по серьёзным инвестициям в такие программы было ещё далеко.

Но ограничения на облучение надо было вводить. В качестве возможной величины такого предела допустимого облучения по предложению немецкого физика, уехавшего работать в США, Артура Мутшеллера (Mutscheller) стала величина численно равная 1/100[19] КЭД в месяц. Наблюдая за рабочими, занимающихся производством и настройкой рентгеновских ламп, он отметил, что при дозах, равных 1/10 КЭД в месяц, видимых изменений в их здоровье не происходит. Основываясь на этих наблюдениях, в своем докладе на собрании Американского Рентгеновского общества в октябре 1924 г. он предложил ввести дополнительно коэффициент безопасности равный 10. Большое значение этого коэффициента запаса обосновывалось частично желанием предотвратить изменения в здоровье облучаемых людей и по прошествии значительного времени. Таким образом, был предложен предел дозы, в современных единицах, равный примерно 60 мЗв/месяц. Первая публикация Мутшеллера на эту тему вышла в Америке в 1925 г. [55] и в 1928 г. в Европе [56].

---

[18] Dr. Taylor is former President of the US National Council on Radiation Protection and Measurements. IAEA BULLETIN-VOL.22, NO.1

[19] У людей, изучавших счёт в десятичной системе, число кратное 10 приобретает магический смысл, который поначалу лишь удобен для практики, но остаётся таковым и в век компьютерных технологий. Эта кратность 10 прослеживается на протяжении всей столетней истории радиационного нормирования и не считаться с этим фактом, видимо, не следует. Радиационный фактор, конечно, не исключение, а лишь подтверждение общей закономерности.

Молодой шведский исследователь Рольф Зиверт (Rolf Maximilian Sievert, 1896-1966) на Лондонском конгрессе по радиобиологии 1925 г. предложил примерно ту же величину [57], но выраженную в годовых значениях — 1/10 КЭД в год (или 600 мЗв/год в современных единицах) [58].

В 1928 г. Барклай и Кокс (Barclay and Cox) привели данные наблюдений в течение шести лет за двумя работницами — техником и рентгенологом, которые ежедневно (по рабочим дням) подвергались облучению, в среднем получая: техник 0,007 КЭД (42 мЗв/сут.) и врач — 0,0024 КЭД (14 мЗв/сут.) и при этом не было отмечено никаких последствий воздействия в течение всего этого времени. Тем не менее, они предложили коэффициент запаса, равный 25 по отношению к дозе, получаемой техником, определив величину суточного нормативного облучения — 0,00028 КЭД или примерно 1,7 мЗв/сут [59]. С учётом того, что рабочих дней в году в те времена было около 300, за год допускалось получить менее 510 мЗв.

В своём обзоре национальных стандартов один из идеологов в области измерений Х-лучей директор национальной физической лаборатории (NPL) Великобритании Кайе показал, что значение 0,001 эритемной дозы за 5 дней (1,2 мЗв/сут) достаточно согласуется с допустимыми дозами и, как он выразился, является "***разумным и практичным***" [59]. Можно увидеть в этом обосновании силуэт выработанного в последующие годы принципа «ALARA[20]», который часто применяют в обосновывающих материалах по безопасности, но гораздо реже на практике.

George Kaye (Scientific Secretary 1928)

В том же 1927 г. Кюстнер (Küstner) в Германии провёл опрос в 12 лучших радиационных институтах страны и получил экспертную оценку дозы, способной вызвать эритему. Диапазон значений составил от 450 до 625 рентген[21]. Поэтому оценка, предложенная им, составила 550 рентген (5,5 Гр) в воздухе (без учёта рассеяния) [60].

К этому времени развитие научной токсикологии, основоположником которой считается французский химик и токсиколог каталонского происхождения Матьё Жозéф Бонавентю́р Орфилá (Mathieu Joseph Bonaventure Orfila, 1787-1853), насчитывало уже более сотни лет. В какой-то мере Х-лучи можно было уподобить ядам, к которым относились вещества, определяемые одним из пионеров отечественной токсикологии профессором Российской военно-медицинской академии Д.П. Косоротовым, как: "*Ядами называются вещества, которые будучи введены в организм в малых количествах, в силу своих химических свойств, могут причинять расстройство или саму смерть*" [61]. И хотя Х-лучи нельзя было в полной мере отнести к веществу, тем не менее, их очень малые количества, попадая в организм, наносили ему расстройство и даже смерть. Потому важно было определить границу, с которой начинают явно проявляться биологические эффекты. Итак, к концу 20-х годов XX века такая граница устанавливалась на уровне **5,5 Гр,** а **коэффициент запаса** принимался равным **10**. В этот период считалось, что такая величина дозы (0,55 Гр) может быть получена взрослым человеком в течение 1 года без нанесения серьёзного (определяемого) вреда здоровью человека.

В токсикологии важное место занимает проблема определения того малого количества вещества (яда), которое необходимо либо для провокации отравления, либо разрушения жизненных структур, либо приводит к смерти. В настоящее время науке известны вещества, вызывающие смерть экспериментального животного, при введении в дозах равных нескольким нанограммам (одно из них — ботулотоксин). Вместе с тем самым распространённом «ядом» является спирт и его суррогаты, вызывающий отравление при поступлении в организм в количестве десятков и сотен грамм [62]. Наиболее опасные радиоактивные вещества по степени своего воздействия сопоставимы с наиболее сильными ядами. Так по нашим оценкам для смертельного отравления Александра Вальтеровича Литвинéнко (1962-2006) достаточно было 10÷50 нг ^{210}Po. Примерно такую же опасность для жизни представляют 10 мг тритиевой воды (HTO). Т. е. по степени своего воздействия радионуклиды

[20] АЛАРА (англ. ALARA, сокр. As Low As Reasonably Achievable) — один из основных критериев, сформулированный в 1954 году МКРЗ с целью минимизации вредного воздействия ионизирующей радиации. Предусматривает поддержание на возможно низком и достижимом уровне как индивидуальных (ниже пределов, установленных действующими нормами), так и коллективных доз облучения, с учётом социальных и экономических факторов.

[21] Рентген как единица измерения дозы появилась в 1928 г. на конгрессе в Стокгольме.

отличаются друг от друга примерно в 1 миллион раз.

Чуть позже в 1928 году была принята допустимая доза облучения от радия. Файлла (Failla) проанализировал результаты исследований здоровья специалистов, занятых на радиевом производстве. При ежемесячных дозах около 0,01 КЭД (60 мЗв/месяц) не было отмечено побочных эффектов. Поэтому им была предложена именно эта величина допустимой дозовой нагрузки для обоих видов излучения [63].

Рольф Зиверт

На втором конгрессе по радиологии ICR (International Congress of Radiology), проходившем в 1928 г. в Стокгольме под председательством 32-летнего Рольфа Зиверта[22], основным событием стало введение новой единицы измерения дозы, которой дали имя «***рентген***», и вокруг которой разгорелись жаркие дебаты. Так медицинское сообщество выступало в защиту «***эритемы***», которую можно было наблюдать, а «***рентген***» — нет. Но медиков при обсуждении было всего двое, а физикам нравилось математически точное, хотя и не такое наглядное определение единицы измерений. Главным достоинством новой единицы было её воспроизводство в различных условиях. Все же разделение в науке на качественную (наглядную), но количественно не воспроизводимую дефиницию эффекта, и точное определение косвенных, не наблюдаемых (но измеряемых) явлений произошло в радиологии во многом под влиянием тех специалистов, которые занимались собственно регистрацией и измерением. Не тогда ли началось движение в сторону абстрактного восприятия действительности, одно из проявлений которого иллюстрировало новое направление развития естествознания?

Подчеркнём ещё раз: главное отличие в применении новой единицы было в том, что её измерение точно воспроизводилось (и это очень важно!), но с другой стороны эффект ионизации молекул очень мало говорил исследователю с позиций понимания биологического эффекта. Значимость измерения стала несколько выше значимости изучаемого эффекта. Фактически здесь исследователи поделились на тех, кто измеряет фактор воздействия, и на тех, кто изучает эффекты воздействия, и кто увязывает силу воздействие и проявляемые эффекты. Последние стали именоваться ***радиологами*** (влияние радиации на человека), ***радиобиологами*** (влияние радиации на биологические объекты), а позднее появились и ***радиоэкологи*** (изучающие влияние радиации на популяции, экосистемы и биосферу в целом).

В ходе конгресса отдельная секция радиационных физиков (Radio-Physics Section), которая разработала и выпустила рекомендации, направленные на обеспечение защиты рентгенологов (хотя тогда они еще так не назывались) и профессионалов, работающих с радием. Дозовые пределы обсуждались, но в документ не попали. В основном в нем описаны требуемые условия труда, включая температуру в помещении, где стоит рентгеновская установка, и продолжительность отпуска рентгенолога. Из существенного секция отметила известные на тот момент эффекты радиационного облучения людей [65]:

- травмы поверхностных тканей;
- расстройства внутренних органов и изменения в крови.

Попытки определить толерантное значение предельной дозы всё ещё продолжали упираться в отсутствие согласованной системы величин и единиц для измерения ионизирующего излучения. Непосредственно перед конгрессом различные попытки оценить эритемную дозу в единицах «рентген» были предприняты рядом исследователей. В 1925 году Мейер (Meyer) и Глассер (Glasser) в США пришли к значению около 1300 рентген (с учётом обратного рассеяния) как пороговое количество радиации, необходимой чтобы вызвать эритему [66]. В Европе доминировала оценка в 550 рентген в воздухе (без учёта рассеяния), предложенная Кюстнером [60]. При этом в обеих работах обращалось внимание на большое число переменных, присутствующих в определениях единиц. Как бы там не было, измеримость параметра стала приоритетным критерием и со временем позиции «рентгена», как единицы измерения, сильно укрепились.

[22] Назначенного из уважения к принимающей стороне, а фактическим лидером был Джордж Кайе из Британской Национальной физической лаборатории [64].

Дискуссия на стокгольмском конгрессе в какой-то степени затмила официальное рождение самой организации «МКРЗ», названной «***Международным комитетом по защите от рентгеновского и радиевого облучения***» (**IXRPC**). Только значительно позднее уже после 2-ой Мировой войны 1928 г. вошёл в энциклопедии и собственно в историю МКРЗ как год рождения МКРЗ [67], а о дебатах «материалистов» и «идеалистов» теперь можно прочитать только в раритетных изданиях и публикациях мемориального характера.

К середине 1931 года единые физические стандарты для измерения рентгеновских лучей были разработаны в четырёх странах, включая Соединённые Штаты Америки. Трудной задачей оставалось определение приемлемого уровня радиации, обеспечивающего безопасность работников. Уровень ***толерантной дозы***[23] обсуждался в июле 1934 году на IV конгрессе **IXRPC** в Цюрихе. За основу были приняты экспериментальные результаты, обсуждавшиеся ещё в 1928 году, а также данные, представленные Кюстнером. На этом конгрессе была рекомендована суточная толерантная доза для профессионалов, которая был получена исходя из следующих предположений [68]:

- безопасная эритемная доза составляет 600 Р/год (6 Гр/год);

- в году 250 рабочих дней;

- коэффициент запаса равен 10.

Так была рассчитана доза в 0,24 Р/сут (примерно 2,4 мЗв/сут). Понимая большие неопределённости в этой оценке, а также то, что в ряде стран, например, число рабочих дней в году было около 300, полученное значение округлялось до одной значащей цифры — **0,2 Р/сут** (2 мЗв/сут) [68]. Обратный пересчёт на годовую дозу давал в этом случае 50 Р/год (500 мЗв/год). Последнее значение нередко встречается в различных обзорах, посвящённых вопросам нормирования.

На этом конгрессе IXRPC произошло переименование Комитета в Международной Комитет по радиологической защите (МКРЗ (ICRP)), и это было время, когда комитет начал рекомендовать пределы доз без коннотации[24] пороговой дозы.

В сообществе радиологов в это время бурно обсуждались смерти около 200 радиологов, в большинстве случаев их учителей и товарищей. Все большее количество специалистов предполагало, что основной причиной были радиационно-индуцированные злокачественные заболевания.

В 1925-1928 гг. погибло большое число работниц одной американской фабрики по изготовлению циферблатов часов со светящимися шкалами. Это свечение вызывалось облучением краски при радиоактивном распаде радия, входившего в её состав. Стремясь сделать штрихи на циферблатах как можно более тонкими, работницы заостряли кончики кистей губами. Ничтожно малые количества радия при этом поступали в рот, затем — в желудочно-кишечный тракт и кровь, отлагались в костях. Накопление радия в костях вело к облучению костного мозга. В результате развивались злокачественные новообразования, лейкозы со смертельным исходом. Посмертные исследования показали, что в среднем в их организме находилась всего лишь одна миллионная доля грамма (1 мкг) радия.

Колвелл и Русс в 1933 г. сообщили о 16 случаях лейкемии среди тех, кто в работе соприкасался с Х-лучами или радием [69]. В частности, в очередной раз обращалось внимание на смерть в 1921 г. 44-летнего британского рентгенолога Вильяма Брюса (W. Ironside Bruce). На его смерть в прессе появилось несколько статей [70], в которых была затронута тема адекватности экранирования рентгеновских трубок. В ответ британское общество рентгенологов отвечало, что научная компетентность прессы меньше, чем её способность писать зловещие опусы. Тем не менее, такие резонансные для общества события подталкивали специалистов к ужесточению нормативов, хотя прямых эпидемиологических данных на этот счёт было собрано очень мало.

---

[23] Толерантная доза — приемлемая доза. Впоследствии этот термин получил более развёрнутое определение — доза фракционированного облучения (осуществляемого в виде серии обычно кратковременных экспозиций) определённого органа (ткани) или его части, получаемая ими в процессе лучевой терапии злокачественных новообразований, при которой тяжёлые, но купируемые (излечиваемые) лучевые осложнения возникают не более чем у 5 или 10 % больных. Последние величины условны, так что в разных лечебных учреждениях в качестве «толерантных» могут рассматриваться несколько разные дозы.

[24] Коннотации представляют собой разновидность прагматической информации, отражающей не сами предметы и явления, а определённое отношение к ним.

В том же 1934 году Консультативный комитет США по рентгеновской и радиевой защите предложил первый официальный стандарт для защиты людей от источников излучения. Опираясь на те же данные, что и МКРЗ, комитет рекомендовал значение в 2 раза ниже — 0,1 Р/сут (1 мЗв/сут или 300 мЗв/год). При этом 5 международный конгресс радиологов, собравшийся в сентябре 1937 г. в Чикаго, оставил прежние рекомендации без изменений [71].

В 1929 году коллегия Народного комиссариата здравоохранения СССР издала Постановление по борьбе с рентгеновским травматизмом. Этот же вопрос был затронут на VI Всесоюзном съезде рентгенологов и радиологов в 1931 году [72]. Первые официальные регламенты внешнего облучения в СССР были установлены в 1934 году и предельно допустимая экспозиционная доза излучения составляла 1 Р/нед. (2 мЗв/сут), но уже в 1936 году она была снижена в 2 раза. Видимо, был учтён и опыт заокеанских специалистов.

Рассматриваемый период был временем, когда зарождалась практическая радиационная гигиена. Она охватывала ещё узкий круг профессионалов, в большинстве своём работников медицины.

Грегор Мендель

Начало второго этапа развития радиобиологии более размыто, его, видимо, также правильно связывать с развитием в начале XX века генетики, берущей начало от непóнятых красивых опытов с горохом монаха Грегора Иоганна Менделя (*Gregor Johann Mendel,* 1822-1884) из города Брно. Его лекция по естественной истории науки 1865 г. стала широко известна общественности только в 1910 г., благодаря энергии британского генетика Уильяма Бейтсона[25] (William Bateson, 1861-1926), сделавшего много, чтобы «менделизм» занял ведущее место в теории наследственности[26].

Гуго Де Фрис

К этому времени термин "***мутация***" (от лат. *mutatio* — изменение, перемена) был введён в генетику одним из учёных, переоткрывшим законы Менделя, — голландским ботаником Гуго Де Фрисом (Hugo de Vries) в 1901-1903 гг. Этот термин означал вновь возникшие, без участия скрещиваний, наследственные изменения. Он наблюдал изменения у примулы (Oenothera biennis) из поколения в поколение. Эти изменения, как было выяснено впоследствии, происходили за счёт перестановки существующих генов, а не создания новых. Тем не менее, термин закрепился и стал означать наследуемое изменение в гене.

Как уже упоминалось ранее, учёные не замедлили начать изучение влияния радиации на живые организмы после открытия Рентгена. Хотя многие эксперименты были не структурированы, и изучалось в основном

[25] Предложил название «***генетика***» в 1907 г.

[26] Вокруг парадоксальной судьбы открытия и переоткрытия законов Менделя создан красивый миф о том, что его работа оставалась совсем неизвестной и на неё лишь случайно и независимо, спустя 35 лет, натолкнулись три переоткрывателя. На самом деле, статья Менделя поступила в 120 научных библиотек, кроме того Мендель дополнительно разослал 40 оттисков, его работа имела лишь один благосклонный отклик — от К. Негели, профессора ботаники из Мюнхена. Работа Менделя цитировалась около 15 раз в сводке о растительных гибридах 1881, о ней знали ботаники. Более того, как выяснилось при анализе рабочих тетрадей К. Корренса, он ещё в 1896 читал статью Менделя и даже сделал её реферат, но не понял в то время её глубинного смысла и, возможно, забыл. Стиль проведения опытов и изложения результатов в классической статье Менделя делают весьма вероятным предположение, к которому в 1936 пришёл английский математический статистик и генетик Р.Э. Фишер: Мендель сначала интуитивно проник в «душу фактов» и затем спланировал серию многолетних опытов так, чтобы озарившая его идея выявилась наилучшим образом. Красота и строгость числовых соотношений форм при расщеплении (3:1 или 9:3:3:1), гармония, в которую удалось уложить хаос фактов в области наследственной изменчивости, возможность делать предсказания — все это внутренне убеждало Менделя во всеобщем характере найденных им на горохе законов. Оставалось убедить научное сообщество. Но эта задача столь же трудна, сколь и само открытие. Ведь знание фактов ещё не означает их понимания. Крупное открытие всегда связано с личностным знанием, ощущениями красоты и целостности, основанных на интуитивных и эмоциональных компонентах. Этот внерациональный вид знания передать другим людям трудно, ибо с их стороны также нужны усилия и такая же интуиция [78].

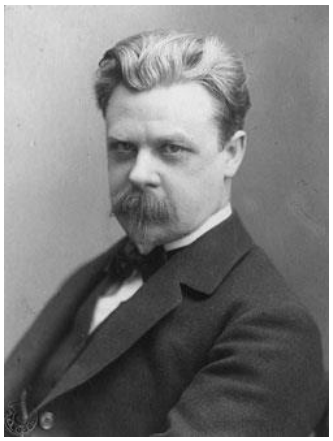
воздействие облучения на ткани, появились и учёные, которые начали исследовать эффекты на клеточном уровне и в ядре клетки.

Например, в 1903 году Бон (Bonh) смог сделать вывод, что основной эффект воздействия радия на морских ежей связан с повреждением хромосом[27]. В следующем году, после изучения влияния радиации на развивающихся яйцах аскарид, Пертес (Perthes) предположил, что хромосомы развивающихся яиц фрагментированы. Этот эффект был подтверждён в 1905 году Коерником (Koernicke), который облучал лилии радием [35].

К концу первого десятилетия XX века было уже в принципе известно, что излучение может повредить хромосомы и поэтому нарушить последующее деление клеток. Было также ясно, что быстро делящиеся клетки были более восприимчивы к радиации и, казалось, вполне вероятным, что повреждение хромосом и было причиной известных соматических эффектов облучения.

Бардин (Bardeen) в 1906 году, по-видимому, был первым наблюдавшим, как потомство, выросшее из облучённых икринок жабы, не смогло правильно развиваться [73]. Эти результаты были быстро подтверждены экспериментами на других видах, таких как лягушки [74] и кролики [75].

Выдающийся русский биолог Н.К. Кольцов (1872-1940) посвятил много времени выявлению действия факторов внешней среды на появление наследственных изменений — мутаций. В 1916 году он попытался найти причины мутаций. Катализаторами мутаций учёный считал радиоактивное излучение и активные химические соединения. Начав эти исследования в 1918 г. с изучения влияния рентгеновских лучей, Кольцов опередил в поиске и российского микробиолога Г.А. Надсона, и будущего Нобелевского лауреата Г. Дж. Мёллера, но из-за материальных трудностей времён революций и Гражданской войны чётко доказать природу изменений ему не удалось.



Н.К. Кольцов

В 1921 и 1922 гг. Мавор (James Watt Mavor, 1883-1963) показал, что дозы рентгеновских лучей увеличили частоту, с которой хромосомы переставали делиться в митозе, и в 1923 году он показал, что существует также эффект роста частоты кроссинговера[28] [76].

Последний эффект был подтверждён Андерсоном, который в 1925 году нашёл после облучения у женской особи мухи скреплённые между собой две X-хромосомы [77].

Изучение возникновения спонтанных мутаций у дрозофилы привели к первой демонстрации в 1926 году того, что мутации могут возникать у потомства из-за облучения одного из родителей — это был настоящий генетический эффект. В работе Германа Мёллера было показано различие между хромосомными повреждениями и мутациями отдельных генов. Это стало важным этапом развития генетики.

Первые два десятилетия XX века было временем накопления различных экспериментальных фактов. Были выдвинуты первые теории, объясняющие различные эффекты при радиоактивном поражении, а также установлены: зависимость эффекта от дозы облучения; представление о радиобиологическом эффекте как дискретном событии — акте ионизации в чувствительном объёме; мутагенное действие ионизирующего излучения на низшие грибы (Г.А. Надсон и Г.С. Филиппов, 1925 г.), дрозоффилы (Г. Дж. Мёллер, 1928 г.) и на высшие растения (Л. Стадлер, 1928 г.)[29]. Эти открытия легли в основу

[27] Термин был введён немецким исследователем Wilhelm Waldeyer в 1873 г., придумавшего окрашивание этих систем для наблюдения за делением клетки.

[28] Обмена участками между хромосомами.

[29] Первые исследования, посвящённые радиобиологии дрожжевых организмов, были обобщены Г.А. Надсоном в его ставшем классическим труде ещё в 1920 г. [82]. Работы Надсона и Филиппова печатались на русском языке (а по-русски иностранные учёные в те времена читали меньше, чем теперь) да к тому же в малораспространённом издании. И ещё одно обстоятельство сыграло немаловажную роль. Ведь Мёллер и Стадлер опубликовали свои работы одновременно в одном и том же журнале, а чаще говорят все же о Мёллере. Большую роль сыграл здесь и объект работы. Мёллер ставил свои опыты на дрозофиле. Тогда эта мушка стала излюбленным генетическим объектом. Её генетику изучили до мельчайших подробностей. Во всех лабораториях разводили множество чистых линий дрозофилы. Научились легко и быстро улавливать у неё мельчайшие наследственные изменения. Не мудрено, что и хромосомная теория наследственности была создана, прежде всего, в опытах на дрозофиле, и основы

радиационной генетики.

Георгий Надсон

Интересная, ставшая теперь исторической, экспериментальная работа Георгия Адамовича Надсона (1867-1939), выполненная совместно с Г.С. Филипповым, посвящена получению мутаций под влиянием рентгеновских лучей у низших грибов из семейства Mucoraceae [79]. Она была опубликована за два года до установления мутагенного эффекта ионизирующего излучения на дрозофиле американским генетиком Г. Мёллером. В этой работе впервые была доказана возможность искусственного изменения наследственных свойств организма под влиянием внешних воздействий. Несмотря на приоритет русских учёных, возникновение радиационной генетики обычно связывают с именами Мёллера и Стадлера, преимущественно с именем Мёллера[30]. Особенно это печально потому, что в работе Надсона и Филиппова речь идёт вовсе не о случайном наблюдении, которому авторы сами не придали значения, как это нередко бывает. Нет, учёные пришли к своим опытам вполне сознательно: ведь и работали-то они в рентгеновском институте. И они вполне оценили возможное значение своего открытия. В первой же публикации, даже в самом заглавии этой исторической статьи они писали о возможном практическом использовании радиационных мутантов. Вслед за первой работой последовал ряд других, где те же авторы планомерно получали мутации у всё новых и новых видов дрожжей [80, 81[31]]. Преимущества работы с микроорганизмами при проведении радиобиологических исследований способствовали быстрому развитию и оформлению другой самостоятельной ветви радиобиологии — радиационной микробиологии, основы которой были заложены в 20-е годы работами Г.А. Надсона.

Микроорганизмы широко используются для выяснения общих закономерностей воздействия ионизирующих излучений на клетки или различные внутриклеточные структуры — органоиды и др., для выяснения механизмов радиационного мутагенеза и для изучения многих других проблем радиобиологии Исследования по радиочувствительности микроорганизмов, показавшие поразительную устойчивость некоторых из них к облучению, значительно изменили наши представления о возможных границах существования жизни в экстремальных радиационных условиях.

Ф. Дессауэр

В начале 20-х годов немецкий биофизик и философ Ф. Дессауэр (Friedrich Dessauer, 1881-1963) сделал важное обобщение, предположив, что взаимодействие излучения с веществом не зависит от природы последнего. Отсюда вытекало, что большой биологический эффект при ничтожном суммарном поглощении энергии в живой материи может быть объяснён её концентрацией в очень маленьких объёмах, создавая локальный разогрев. На основе гипотезы ***точечного тепла*** Ф. Дессауэр пришёл к выводу, что исход клеточной реакции зависит от вероятности случайных попаданий дискретных порций энергии именно в эти жизненно важные микрообъёмы — мишени [83].

В конце 20-х - начале 30-х гг. Дж. Кроузер, а также Ф. Хольвек и А. Лакассань, анализируя кривые зависимости эффекта (гибель клеток) от дозы облучения, для объяснения его вероятностного характера развивают представление о наличии в клетке особого чувствительного объёма —

радиационной генетики были заложены главным образом на том же замечательном лабораторном объекте. Вот и оказалось, что большая часть классических работ по радиационной генетике оказалась наиболее тесно связанной именно с первыми работами Мёллера, а не с работами Стадлера или Надсона и Филиппова. Что же касается дрожжей, того объекта, на котором ставили свои опыты ленинградские учёные, то их генетика сложна и трудна. Даже сейчас здесь много неясного, хотя как показали работы В.И. Корогодина много и перспективного для изучения природы явления.

[30] Американский генетик Г.Дж. Мёллер стал вторым (после Т.Х. Моргана) лауреатом Нобелевской премии (1946 г.) за достижения в области экспериментальной и теоретической генетики; особенно он прославился открытием (1927 г.) мутагенного действия ионизирующей радиации.

[31] Генетика и ее исследователи становились в СССР лженаукой, вскоре Г.А. Надсон был арестован и уже не вышел из сталинских застенков.

«мишени»; попадание ионизирующей частицы в «мишень» и вызывает наблюдаемый эффект. «**Теория мишени**[32]» как формальное обобщение многих наблюдаемых явлений была окончательно сформулирована английским учёным Д. Ли (1946) [84, 85], Н.В. Тимофеевым-Ресовским (Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский, 1900-1981) и немецким учёным К. Циммером (Karl Günter Zimmer, 1911-1988) [86, 87]. При этом среди исследователей оставалось понимание того, что «**теория мишени**» не является универсальной и не объясняет всех биологических эффектов, возникающих под действием ионизирующих излучений. Однако она была удобной моделью для анализа повреждений при значительных дозах облучения. К сожалению, в общественном сознании моделями нередко подменяют истину. Особенно легко такая подмена происходит в тех случаях, когда ищут причины неблагоприятных эффектов. Теория мишени в силу своей простоты и наглядности и сейчас продолжает жить, но скорее как некий общий принцип, чем реальный механизм, объясняющий эффекты взаимодействия ионизирующего излучения с живыми структурами клетки.

Теория попадания основана целиком на физических представлениях и по отношению к биологическим объектам носит формальный характер [88]. Она достаточно хорошо позволяла рассчитать форму зависимости доза-эффект от формы и размеров мишени, от степени размытости её границ. Это в свою очередь создавало иллюзию понимания характера связи между облучением и его последствиями, позволяло устанавливать пределы воздействия. Не рассматривая природы попаданий, нетрудно построить достаточно простую модель, выражающуюся уравнением, полученным Блау и Альтенбургером ещё в начале 20-х годов [89]:

$$\frac{N}{N_0} = \exp(-\alpha D) \sum_{\nu=0}^{n-1} \frac{(\alpha D)^{\nu}}{\nu!} \qquad (1)$$

где D — доза облучения,

n — число попаданий;

α — коэффициент.

По сути, это распределение Пуассона, полученное в 1837 г. Но это и радиобиологическая модель, которая хотим мы этого или нет, побуждает исследователя к её практическому применению. Причём, чем чаще мы её используем, тем более убеждены в её истинности, сколько бы нас не убеждали «отцы» в её относительности. И, глядя на кривую выживаемости (рис. 6), вроде бы и видишь, что при низких дозах выживаемость практически не отличается от 100 %, а, исходя из модели, для любой не нулевой дозы можно получить хотя бы маленькое, но отличие от 100 %. И, если радиобиологов такая простая модель не очень устраивала по целому ряду причин (см. подробнее [90, 91]), то для целей нормирования она была вполне работоспособна, и быстро нашла своё практическое применение.

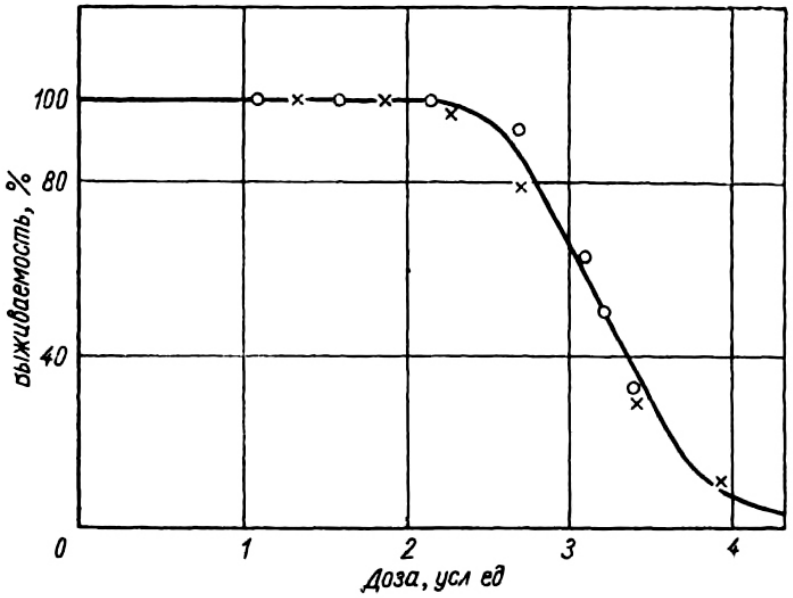


Рисунок 6. Гибель простейших Colpidium colpoda после облучения рентгеновскими лучами [92]

[32] Хотя само понятие «точечного тепла», лежащее в основе этой теории, и потеряло своё первоначальное значение.

В конце 1940-х годов продолжилось развитие нескольких важных понятий, в частности, концепции линейной передачи энергии (ЛПЭ)[33]. Идеи, внесённые Греем [93] и Ли [94], были подхвачены и формализованы в 1952 году Zirkle [95].

Л.Х. Грэй

Упомянув Льюиса Харольда Грэя (Louis Harold Gray, 1905-1965), необходимо чуточку задержаться, поскольку именем этого английского физика названа ныне широко используемая в радиобиологии и смежных дисциплинах единица измерения поглощённой дозы. К числу знаковых работ Грэя можно отнести развитие в 1936 г. принципа Брэгга-Грэя, являющегося основой метода измерения поглощения материалами энергии гамма-излучения. Будучи склонным к гуманитарным направлениям, он как физик искал для себя такую деятельность, которая могла бы служить на пользу человечеству. Его привлекало направление в медицине, связанное с лечением раковых опухолей с помощью ионизирующего излучения. Когда он узнал, что одна из клиник в пригородах Лондона нуждается в физике для измерения излучения радия и Х-лучей, он, не задумываясь, перешёл на эту работу, несмотря на значительные потери в зарплате. Его многолетние работы с нейтронным 400 кВ генератором в клинике Mount Vernon, с помощью которого он был в состоянии измерять эффекты ионизирующего излучения на биологические материалы, позволили собрать огромную массу данных, оказавших неоценимое значение в развитии лучевой терапии рака. В 1940 г. Грэй исследовал сравнительную биологическую эффективность излучения и предложил ввести в употребление единицу измерения поглощённой дозы излучения. В 50-ые годы, когда он создал в клинике самую современную по тому времени лабораторию, его привлекали исследования "кислородного эффекта", то есть воздействие кислорода на радиочувствительности клеток и использование инертных газов в качестве меры радиационной защиты.

Многочисленные исследования развития лучевого поражения организмов позволили прийти радиобиологам к общему выводу о том, что лучевая болезнь представляет собой сложный комплекс взаимосвязанных изменений в организме, появление которых зависит от величины дозы, характера облучения, от времени, прошедшего после лучевого воздействия и биологической особенности организма (его радиочувствительности).

Попытки найти какое-либо действующее начало, специфическое только для лучевого поражения, так и не увенчались успехом. Поиски токсических веществ в облучённом организме (радиотоксинов) показали, что они представляют собой продукты избыточного накопления продуктов нормально протекающих процессов, усиленных действием облучения. “*Продукты распада протеинов и других клеточных компонентов, образующихся при действии излучений, мало изучены, но вполне вероятно, что они могут быть вредными в совершенно ничтожных концентрациях. Возможно, что имеются некоторые биологические эффекты, вызываемые этой причиной. Большего об этом механизме, однако, никто не может сказать*” [84] (цит. по [87]). Речь здесь, по сути, идёт об очень важном вопросе, который всегда волновал радиобиологов — где реализуется биологический эффект, вызываемый радиацией: непосредственно в месте поглощения энергии (попадание, мишень) или же допускается перенос энергии с помощью диффундирующих агентов в другое место, которое является уязвимым[34] в клеточной структуре. Заметим, что это одна из наиболее старых гипотез, высказывающаяся с начала существования радиационной биологии. Обо всем этом поговорим ниже.

Г.Дж. Мёллер

А пока вернёмся к работам Г.Дж. Мёллера (Hermann J. Muller, 1890-1967). Работая с 1920 г. в университете Техаса, он разработал оригинальную методику для изучения мутаций, основанную на штамме дрозофилы под названием CLB. Добиваясь с помощью Х-лучей летальных мутаций в Х-хромосомах спермы у нормальных самцов, он обнаруживал отсутствие мужского потомства. Простым путём подсчёта количества самцов можно было оценить частоту мутаций. Метод был достаточно чувствительным,

[33] В английской транскрипции: linear energy transfer (LET).

[34] В негативном или положительным смысле, хотя изначально исследователей интересовали именно негативные эффекты.

чтобы определить спонтанную частоту мутаций (около 1 из 1000 летальных мутаций в Х-хромосоме), и ему удалось обнаружить зависимость от температуры. Температурная зависимость возникала, по его мнению, потому что "*…мутации обычно происходят в результате субмикроскопических аварий, связанных с капризами теплового движения, которые происходят на молекулярном и субмолекулярном уровне*" [96]. Он полагал, что рентгеновское излучение, несущее энергию, может также вызывать мутации.

В его экспериментах при облучении спермы мушек CLB рентгеновскими лучами при дозе в 5000 Р (50 Гр) частота мутаций увеличилась более чем в 100 раз [97]. Выступление Мёллера в том же году на Международном конгрессе по растениеводству произвело сенсацию в СМИ. Как признавал сам Мёллер, генетические манипуляции когда-нибудь могут быть использованы в промышленности, сельском хозяйстве и медицине. И он не исключал перспективу того, что унаследованные черты могут быть намеренно изменены или контролируемы в отношении к человеку. Это последняя его мысль спровоцировала в обществе и страх, и восхищение, и сделало его популярным.

Ключевой вопрос, поставленный работами Мёллера, был о соотношении между величиной дозы и числом мутаций. Хансон (Hanson F.B.) к концу 1920-х годов показал, что существует пропорциональность между дозой и мутацией в Drosphila, и что это было справедливо для бета-частиц, гамма и рентгеновских лучей [98]. В своей Нобелевской лекции в 1946 году Мёллер смог подвести итог работам по радиационно-индуцированным мутациям, говоря, что число мутаций было пропорционально дозе начиная с 400 Р (4 Гр) и при мощностях дозы, начиная с 0,01 Р/мин (100 мкГр/мин) для Х-и гамма-лучей [96].

Мёллер, однако, считал, что нет никакой пороговой дозы, и что отдельные мутации возникают в результате отдельных "попаданий", затрагивающих гены — «***точечные мутации***». Природа этих попаданий неясна: это могут быть как отдельные ионы или кластеры ионов, образующиеся либо в конце электронных треков или на их боковых ветвях. Но какими бы ни были эти попадания, мутации в результате возникали в микроскопически малом локализованном масштабе. Сама по себе эта гипотеза казалось весьма правдоподобной, однако важно было понять именно механизмы энергетического взаимодействия с молекулярными структурами клетки. Всегда ли передача энергии от ИИИ к этим структурам ведёт к неблагоприятным последствиям для жизнедеятельности клетки или же бывает и полезное использование дармовой энергии? Если возможно последнее, то важным становится вопрос о соотношении вредных и полезных эффектов. И тогда ещё возникает вопрос о том, как это соотношение может меняться в зависимости от мощности и величины дозы. Мёллер же всегда полагал, что **«хорошие»** мутации так редки, что следует рассматривать лишь **«плохие»** мутации. Другое использование энергии ионизирующего излучения в клетке он не рассматривал. С другой стороны эволюционная парадигма отмечала, что линии с **«плохими»** мутациями в результате естественного отбора в конце концов прекращаются, а вот редкие **«хорошие»** мутации оказываются жизнеспособными и постепенно становятся доминирующими.

Но до ответа на эти вопросы было ещё далеко. Учёных занимало поражающее действие радиации. Во многом под влиянием генетиков в 40-ые годы оформилась фундаментальная доктрина радиационной защиты, так называемая «линейная беспороговая концепция»[35], на которой до настоящего времени построено всё нормирование в области радиационной безопасности. Этому вопросу были посвящены два конгресса радиобиологов, проходившие в Стокгольме в 1952 и 1956 годах. Доминантным на этих конгрессах было мнение Нобелевского лауреата Генриха Джозефа Мёллера и его доклад в 1956 году — «Успехи в радиобиологии».

[35] The linear no-threshold (LNT) hypothesis.

3 Новый этап развития радиобиологии

“Если мы лишимся осознания заблуждений,
то для чего ещё жить?”
Марк Аврелий

Ниже мы вернёмся к более детальному рассмотрению той доктрины или как ещё говорят парадигмы радиационной защиты, которую развивал и проводил в жизнь неутомимый Дж. Мёллер, а пока остановимся на одном примере, иллюстрирующем как интерес к проблеме, так и одновременно масштаб её сложности. Директор Национальной лаборатории Оук-Ридж (Oak Ridge National Laboratory — ORNL), до настоящего времени самой большой научной и энергетической лаборатории в системе Министерства энергетики США, Элвин Вейнберг (Alvin Martin Weinberg[36], 1915-2006) так сказал об этой проблеме: “*Большая биология — это большие институты, большие эксперименты, большие деньги и единственная надежда на большие идеи*” [35].

Генетика, как наука, в то время только начинала вставать на ноги. Вплоть до 50-х годов XX века точное строение ДНК, как и способ передачи наследственной информации, оставалось неизвестным. Хотя и было доподлинно известно, что ДНК состоит из нескольких цепочек, состоящих из нуклеотидов, никто не знал точно, сколько этих цепочек, и как они соединены. Расшифровка структуры ДНК[37] Фрэнсисом Криком (Francis Crick, 1916-2004), Джеймсом Уотсоном[38] (James Dewey Watson, 1928), Морисом Уилкинсом (Maurice Hugh Frederick Wilkins, 1916-2004) и Розалинд Франклин (Rosalind Franklin, 1920-1958) была выполнена в 1953 г., именно она стала поворотным моментом в истории биологии [99]. В мир вошла изумительная для человечества фраза: "***А мы только что открыли секрет жизни!***" — её произнёс один из двух мужчин (Крик или Уотсон), вошедших в кембриджский Игл паб (Eagle pub) 28 февраля 1953 года. И эти люди, работавшие в лаборатории неподалёку, нисколько не преувеличивали.

В 1957 году американцы Александер Рич, Гэри Фелзенфелд и Дэйвид Дэйвис описали нуклеиновую кислоту, составленную тремя спиралями [100].

А в 1985-1986 годах Максим Давидович Франк-Каменецкий[39] (р. 1941 в г. Горький) в Москве показал, как двухспиральная ДНК складывается, в так называемую Н-форму, составленную уже не двумя, а тремя нитями ДНК [102, 103].

Франк-Каменецкий

Время расцвета генетики ещё было только впереди, нужно было пройти длинный путь понимания, как структуры генома, так и, это главное, функциональных свойств и механизмов жизни этих образований. Но стремление понять, как же действует энергия, переносимая высокоэнергетическими волнами или заряженными частицами, неудержимо двигало подвижников. Казалось разгадка глубинного действия ионизирующего излучения уже рядом. Нужны были новые и масштабные исследования, которые бы приоткрыли тайны природы.

Получивший в 1946 г. Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие мутаций, инициированных X-лучами, Дж. Мёллер начал

[36] Соратник Ферми, он пришёл в Манхэттенский проект (Manhattan Project) в 1945, возглавив физический дивизион ORNL, и проработал руководителем различных институтов до самой смерти.
[37] ДНК была открыта Иоганном Фридрихом Мишером (Johannes Friedrich Miescher 1844-1895) в 1868 г. Из остатков клеток, содержащихся в гное, он выделил вещество, в состав которого входят азот и фосфор. Вначале новое вещество получило название **нуклеин**, а позже, когда Мишер определил, что это вещество обладает кислотными свойствами, вещество получило название **нуклеиновая кислота** [101]. Биологическая функция новооткрытого вещества была неясна, и долгое время ДНК считалась запасником фосфора в организме. Более того, даже в начале XX века многие биологи считали, что ДНК не имеет никакого отношения к передаче информации, поскольку строение молекулы, по их мнению, было слишком однообразным и не могло содержать закодированную информацию.
[38] Уотсон — первый человек, чей геном полностью расшифрован.
[39] Друг, выдающегося физика-теоретика Александра Михайловича Дыхне.

общественную деятельность в связи с изучением возможных последствий ядерных бомбардировок в Хиросиме и Нагасаки. Он, проработавший во многих лабораториях мира (в том числе в Германии у Н.В. Тимофеева-Ресовского и в институте генетики в Ленинграде у В.И. Вавилова), широко известный учёный поднимает значение генетики в мире науки. Изучение физического и физиологического характера гена во многом благодаря ему становится центральной темой в биологии. А рентгеновский мутагенез стал ключом ко многим исследованиям в генетике, в том числе он предопределил успех Джорджа У. Бидла (George W. Beadle, 1903-1989) и Эдварда Татума (Edward L. Tatum, 1909-1975), которые установили важнейшую кодировку: «**один ген — один фермент»**[40].

Тяготевший к лабораторным экспериментам Дж. Мёллер, после возвращения в США в 1940 г., был лишён возможности проводить собственные исследования, он как и многие другие был задействован в реализации атомного проекта. Но закончив в 1946 г. работать в проекте, и на волне обретенной славы нобелевского лауреата, Мёллер начал реализовать накопившееся у него идеи. Во многом благодаря его организационной и финансовой поддержке английский генетик Уильям Лоусон Рассел (William Lawson Russell, 1910-2003), приехавший в США в начале 1930-х, начал работать вместе со своей супругой Лиан (Liane Brauch, 1923), также иммигрировавшей из Европы в США, с 1947 г. в составе Оук-Риджеской лаборатории (ORNL) по проблемам генетики мышей. В их распоряжение был передан целый этаж старого завода, который вскоре назвали «***Дом мыши***», и Расселы начали программу беспрецедентного масштаба.

Выбор лабораторных мышей был не случаен. Во-первых, это были млекопитающие, они стояли гораздо ближе к человеку, чем мушка дрозофила. Кроме того, большое число мышей, необходимых для исследований мутации, могли быть выращены в относительно небольшом пространстве с относительно малыми затратами. В-третьих, потому, что уже существовали инбредные линии, с известными генетическими группами сцепления и картами хромосом, которые обеспечивали желательную степень экспериментальной достоверности.

Генетические эффекты облучения в то время подразделялись на две категории[41]: хромосомные и точечные мутации, последние включали генные мутации. Было не совсем ясно, за какие именно мутации ответственна радиация. Изначально на западе большая часть исследований проводилась на дрозофиле, в организме которых удобно было наблюдать структурные изменения в хромосомах. Были определены также уровни облучения, ниже которых эти изменения уже не регистрировались. По существу уже тогда был определён порог (норма реакции) для этих наиболее важных биологических эффектов, однако на

---

[40] Нобелевская премия по физиологии и медицине, 1958 г.

[41] Чуть позже стали выделять три категории: индукция мутаций, целостность хромосом, а также последствия этих изменений на популяции. Часто термин «***мутация***» использовался для обозначения любого наследственного изменения в генетической конституции, обнаруживаемого методами селекции. В современной учебной литературе используется и более формальная классификация, основанная на характере изменения структуры отдельных генов, хромосом и генома в целом. В рамках этой классификации различают следующие виды мутаций [http://ru.wikipedia.org]:

- геномные;
- хромосомные;
- генные.

Геномные — полиплоидизация (образование организмов или клеток, геном которых представлен более чем двумя (3n, 4n, 6n и т. д.) наборами хромосом) и анеуплоидия (гетероплоидия) — изменение числа хромосом, не кратное гаплоидному набору (см. Инге-Вечтомов, 1989). В зависимости от происхождения хромосомных наборов среди полиплоидов различают аллополиплоидов, у которых имеются наборы хромосом, полученные при гибридизации от разных видов, и аутополиплоидов, у которых происходит увеличение числа наборов хромосом собственного генома, кратное n.

При ***хромосомных мутациях*** происходят крупные перестройки структуры отдельных хромосом. В этом случае наблюдаются потеря (делеция) или удвоение части (дупликация) генетического материала одной или нескольких хромосом, изменение ориентации сегментов хромосом в отдельных хромосомах (инверсия), а также перенос части генетического материала с одной хромосомы на другую (транслокация) (крайний случай — объединение целых хромосом, т. н. Робертсоновская транслокация, которая является переходным вариантом от хромосомной мутации к геномной).

На ***генном*** уровне изменения первичной структуры ДНК генов под действием мутаций менее значительны, чем при хромосомных мутациях, однако генные мутации встречаются более часто. В результате генных мутаций происходят замены, делеции и вставки одного или нескольких нуклеотидов, транслокации, дупликации и инверсии различных частей гена. В том случае, когда под действием мутации изменяется лишь один нуклеотид, говорят о ***точечных мутация***х.

время о них потом забыли.

Что касается млекопитающих, то для них цитологические и генетические тесты структурных изменений хромосом были гораздо менее изучены. Мёллер полагал и это надо было доказать экспериментально, что радиация, вызывающая генные (точечные) мутации, ответственна за большую часть поражений организма. Именно в это время окончательно выкристаллизовалась теория мишени, одним из авторов которой был соратник Г. Мёллера Н.В. Тимофеев-Ресовский.

Нельзя сказать, что эксперименты на животных были в то время новаторскими. Радиационно-индуцированные доминантные летальные эффекты у млекопитающих были зарегистрированы ещё в 1908 году Regaud и Dubreuil [75], которые наблюдали высокую долю аномальных эмбрионов от самцов кроликов, находившихся под Х-лучами. Но только много лет позже было окончательно установлено при экспериментах на морских свинках, что индуцированные хромосомные аберрации являются причиной этого класса аномалий [104]. Пониженное количество помета автор объяснял нормальным оплодотворением, после которого, однако, часть эмбрионов погибала.

Этот же вывод подтвердил в своих исследованиях на мышах Snell [105, 106] и ещё более укрепили Hertwig и Brenneke [107, 108]. В этих экспериментах в первую очередь было показано, что подвижность сперматозоидов и их фертильность у мышей и крыс не изменяется даже при высоких дозах облучения до 2200 Р (22 Гр). Более того, фертильность мышиной спермы оставалась неизменной даже при 4000 Р (40 Гр).

Литл и Бэг были одними из первых, кто начал изучать наследственные изменения в ***зародышевой плазме***[42] мыши [109]. Эти исследования обратили на себя внимание ряда других учёных, и в течение ряда лет мыши использовались в качестве объекта лабораторных исследований (подробнее см. [110]).

Но, несмотря на высокую фертильность, количество особей в помёте мышей зависело от дозы облучения. Это явление хорошо иллюстрирует данные, полученные в экспериментах (рис. 7). Следовало понять причины этого явления, и для этого нужен был масштабный эксперимент, чтобы можно было статистически подтвердить или опровергнуть догадки, полученные Дж. Мёллером ещё в 1927 г. Теперь такая возможность появилась.

Несмотря на некоторые экспериментальные трудности, связанные с тем, что роды при погибших внутриутробно эмбрионах проходят значительно труднее и могут вызвать снижение численности помета, все же следует отметить безусловную зависимость гибели части эмбрионов от дозы облучения самцов.

[42] Зародышевая плазма (идиоплазма) — понятие, введённое А. Вейсманом (1892) для обозначения гипотетического вещества — носителя наследственности, заключённого в половых клетках и передающегося через них из поколения в поколение. Концепция зародышевой плазмы, отрицавшая наследование приобретённых свойств и признаков, предвосхитила ряд положений современной хромосомной теории наследственности.

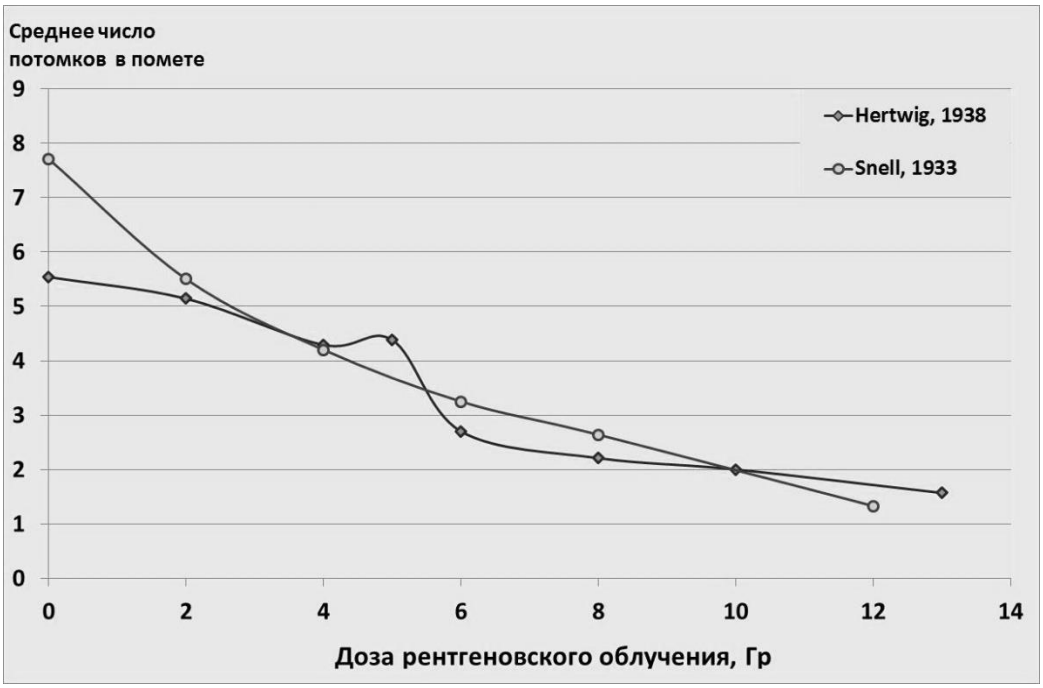


Рисунок 7. Среднее количество потомков в период до наступления стерилизации облучённых самцов [105, 111]

Количество особей в пометах после периода временной стерилизации самцов практически не зависело от дозы (рис. 8). Эффект, следовательно, пропадал. Первоначальное повреждение каких-то структур не сохранялось.

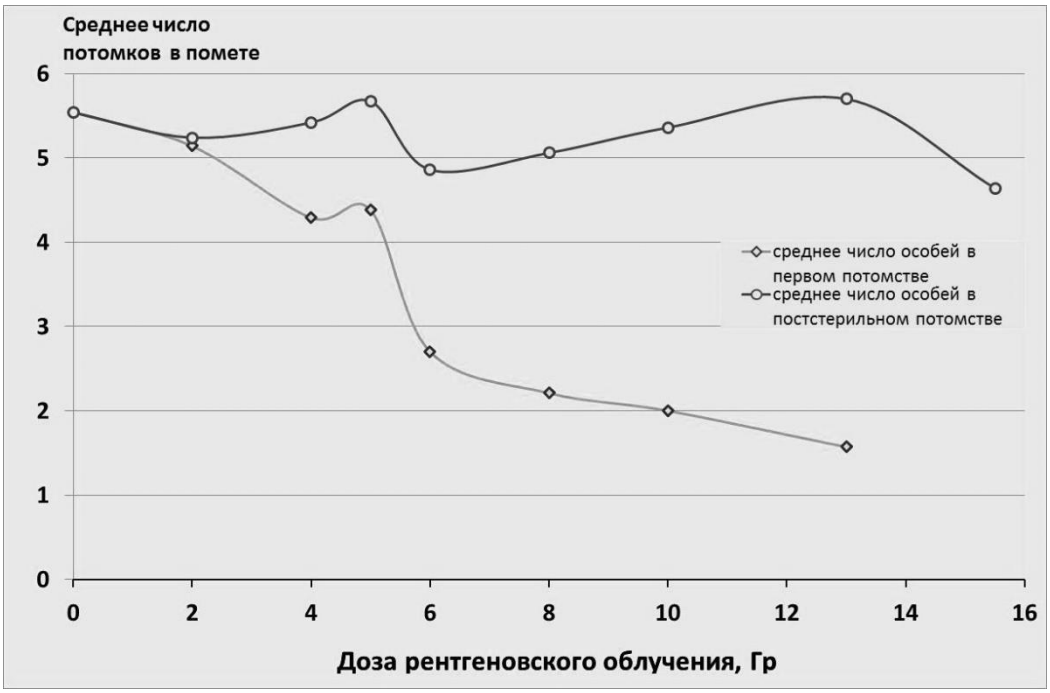


Рисунок *8. Среднее количество потомков в период после временной стерилизации облучённых самцов [111]*

Следует отметить, что при исследовании генетических эффектов у млекопитающих экспериментальные процедуры в некоторых отношениях оказались ограниченными, кроме того уже было известно влияние радиации на воспроизводство облучённых животных. Между этими двумя эффектами предполагалась взаимосвязь: нельзя было исключить, что репродуктивность животных сама является результатом повреждения генетического материала из зародышевых клеток. Поэтому важно было выяснить количественную степень влияния одного фактора на другой. В 30-ые годы было установлено, что между величиной дозы облучения и последующим периодом бесплодия, по-видимому,

существует прямая зависимость в интервале доз облучения самцов мыши от 400 Р (4 Гр) до примерно 1000 Р (10 Гр). Продолжительность фертильного периода, предшествующего бесплодию, возможно, также зависела от дозы, но чётких доказательств этого было крайне мало. Для доз ниже примерно 400 Р (4 Гр) чёткий период полного бесплодия не обнаруживался. При увеличении дозы выше 1000-1500 Р (10-15 Гр), как правило, наступало полное бесплодие. Важно подчеркнуть, что дозы выше 4 Гр губительны для самого облучаемого организма, и в том, что выше таких дозовых нагрузок повреждаются и отдельные клеточные структуры, нет ничего удивительного. Удивительно другое, что природа как бы предусмотрела отдельные вспышки радиации, выработав такой защитный для популяции механизм, как временная стерильность, после которой численность потомков восстанавливалась (рис. 8). Не говорит ли это о том, что в истории нашей планеты были периоды, когда мощные потоки излучения не были большой редкостью? Или же это свойство самой природы эволюции таким системным образом реагировать на внешние воздействия? Судя по всему последнее более верно.

Некоторые введённые специалистами определения, которые необходимы для последующего изложения:

- ***lethal (летали)*** определяются как мутации, которые вызывают смерть, как правило, ещё до рождения;
- ***semilethals*** — мутации, которые вызывают смерть, как правило, между рождением и репродуктивным возрастом;
- ***subvitals*** — мутации, которые иногда бывают причиной смерти.

До 1947 г. были получены данные, которые указывали на заметное проявление доминантных, вредных, послеродовых эффектов в первом потомстве облучённых самцов. Относительная значимость хромосомных аберраций и ***semilethal*** и ***subvitals*** точечных мутаций в качестве причин послеродовой смертности к тому времени не была выявлена.

При сравнительно низких дозах облучения самцов мыши — 60 Р (0,6 Гр) Чарльз у 3072 потомков обнаружил при вскрытии 7 мутантных фенотипа в то время как в контроле (2755 потомков) не было выявлено ни одной мутации [112].

Лиана Рассел

Такие результаты подготавливали почву для проведения ещё более обширных исследований радиационно-индуцированных мутаций и частоты мутаций у мышей. Необходимо было только изыскать возможности для их осуществления. Именно такие исследования были проведены в Национальной лаборатории Оук-Ридж (Oak Ridge), штат Теннесси, США, как уже упоминалось, при активной поддержке Г. Мёллера, а также почти параллельно в радиобиологических исследовательских подразделениях Совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council — MRC) в Эдинбурге, Шотландия, и Харуэлле (Harwell), Англия.

Супруги Рассел в Оук-Ридже и Т.С. Картер в Эдинбурге начали масштабные исследования мышей, подвергшихся воздействию радиации в 1947 году с похожими, но не идентичными целями и практически с одинаковым багажом генетических методов. Через несколько лет, мыши из Эдинбурга были переданы в Харуэлл, а в 1953 году их популяция была дополнена несколькими суб-линиями мышей из Оук-Риджа. Последнее было выполнено для того, чтобы сделать исследования ещё более сопоставимыми.

Первые результаты в Оук-Ридже пришли в 1951 году, когда у 48007 потомков облучённых самцов мыши (доза рентгеновского облучения составляла 600 Р (6 Гр)) наблюдались 53-54 мутации. В то же время у 37868 потомков в контрольной группе нашли только 2 мутации [113]. При этом частота мутаций при одной и той же дозе была у мышей в 3 раза выше, чем у плодовых мушек, с которыми до этого работал Г. Дж. Мёллер. Эта обнаруженная повышенная радиочувствительность млекопитающих стала впоследствии серьёзным аргументом для ужесточения нормативов облучения человека.

Ещё одним эффектом влияния облучения является изменение отношения полов в потомстве. В экспериментах Расселов для 3-х недельного потомства мышей при дозах облучения самцов в диапазоне от 4 до 6 Гр было зарегистрировано небольшое снижение доли мужчин в потомстве — 50,35 % самцов (среди 72472 потомков) против 51,00 % (среди 55828 контрольных потомков). Здесь отчётливо видна

важность масштабных исследований, при меньшей численности экспериментальных животных разницу между значениями 50,35 и 51,00 доказательно выявить невозможно. Одновременно в этом эксперименте хорошо виден и масштаб биологического (генетического) эффекта при полулетальных дозах.

Изучение передачи такой доминантной функции, как стерильность самцов проводилась при дозах облучения в 700 Р (7 Гр). При таких дозах консервативная оценка передачи бесплодия составляла около 10 %, что примерно вдвое ниже уровня частичной стерильности.

Итак, при остром слабоионизирующем облучении самцов мыши в дозах примерно 6-7 Гр имеем следующие биологические эффекты:

- 50 % гибель животных[43];
- наступление через некоторый период у ≈ 10 % животных временной стерилизации, продолжительность которой зависит от дозы и при дозах выше 10 Гр фертильность не возвращается;
- у 0,1 % животных губительные для потомства мутации.

Эшелонированность защиты генов от сильных (близких к смертельным) факторов воздействия (облучение) проявляется здесь достаточно ярко.

Ключ к успеху Рассела был не просто масштаб экспериментов; он также разработал простой способ обнаружения рецессивных мутаций в первом поколении потомства облучённых мышей, известный как специфический локус анализ. Этот метод включал спаривание облучённых самцов с помощью специального штамма мышей, гомозиготных по семи аутосомно-рецессивным видимым мутациям. Мутации в маркерных локусах, вызванные излучением приводили к видимым эффектам в потомстве.

Расселы изначально работали с рецессивными мутациями (рецессивный признак[44]). Наибольшее количество наблюдаемых мутаций в описываемом эксперименте связано с так называемым S локусом[45] (почти половина мутаций, 25 из 53). Расселы отмечали, что помимо рецессивной мутации возможно также у потомства наблюдалось уменьшение размера тела и снижение жизнеспособности. Однако это было больше предположение, связанное с качественными наблюдениями за потомками облучённых самцов мыши. Было высказано также предположение, что доминантные мутации влияют на размер гораздо больше, чем те, которые вызывают изменения цвета шёрстки или грубые морфологические аномалии. Кроме того, возможно, что S-локус мутации попадают в специальный класс. Т. е. гипотез было гораздо больше, чем полученных результативных ответов. Тем не менее, открытие Расселов не только широко популяризовало генетические исследования, но и способствовало ужесточению радиационных нормативов профессионального облучения, а также запрету на диагностическое облучение таза у женщин детородного возраста. Учёные нередко вынуждены доказывать важность своих исследований практическими приложениями, и если научных фактов не всегда достаточно, гипотезы, попадающие в такт различным запросам общества, могут вполне их подменять.

Расселы постоянно расширяли свои исследования, включив в них изучение генетических эффектов от воздействия различных химических препаратов, топливных компонент, разных отходов производства. Подсчитано, что около семи миллионов мышей было использовано в программе генетических исследований. Эта программа была признана наиболее плодотворной научной коллаборацией[46] в американской истории. В январе 1995 г. Лиана Рассел получила престижную премию Энрико Ферми от президента США Билла Клинтона.

Подчеркнём ещё раз, однако, что генетические эффекты (1 дополнительная мутация на 1000 особей) были идентифицированы при дозах, заметно выше порога детерминистских эффектов. Частота таких

---

[43] $ЛД_{50}$ (полулетальная доза, также DL50 (от др.-греч. δόσις и лат. lētālis), также LD_{50} англ. lethal dose, 50 %) — средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытуемой группы. Один из наиболее широко применяемых показателей опасности ядовитых и умеренно-токсичных веществ. Для мышей $ЛД_{50}$ = 4-10 Гр.

[44] Признак, не проявляющийся в фенотипе организма при скрещивании организмов с альтернативными аллельными генами.

[45] Пятнистость шерстки

[46] Коллаборация — процесс совместной деятельности, например в интеллектуальной сфере, двух и более человек или организаций для достижения общих целей, при котором происходит обмен знаниями, обучение и достижение согласия.

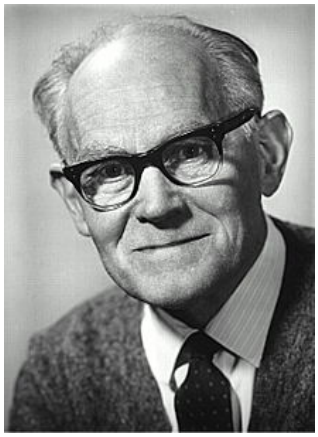
детерминистских эффектов, как преждевременная гибель многократно превышала частоту генетических эффектов (примерно в 500 раз). Иными словами самцы, получив смертельную дозу облучения, почти все погибли, успев зачать следующее поколение, в котором из тысячи потомков только у одного была обнаружена, скорее всего, негативная мутация. Всё это говорит о высокой степени приспособленности к сильным и острым факторам воздействия основных кирпичиков живой материи.

Важной задачей, которая стояла перед многочисленными исследователями, можно сказать всю вторую половину XX века, было определение величины дозы, удваивающей скорость «*естественной*» мутации (***doubling dose — DD***). Эксперименты в Великобритании во многом были направлены на решение именно этой задачи.

Совет по медицинским исследованиям (Medical Research Council Committee — MRC) финансируемый государством правительственный орган, ответственный за координацию и финансирование медицинских исследований в Великобритании в июне 1956 года в своём докладе обобщил все известные к тому времени экспериментальные данные и попытался дать оценку *DD*. Надо изначально отметить, что *DD* должен был лежать выше 3 Р (30 мГр), т. е. той кумулятивной дозы для половых органов, которую они получают от естественной радиации до окончания периода деторождения. Данных по человеческой популяции практически не существовало. Но было известно, что излучение на уровне фона вызвало около 0,01 % от спонтанных мутаций у мушки дрозофилы. С учётом более длинных временных масштабов в случае с людьми и предполагаемыми различиями в скорости спонтанных мутаций у разных видов было экспертно оценено что, около 2% от спонтанных мутаций у человека может быть отнесено на счёт радиации. Эта оценка была гипотетической. К этому времени было установлено, что мышиные гены примерно в 10 раз более чувствительны, чем гены мушек (в опытах Рассела только в 3 раза!). Это подтолкнуло к возможному определению доли мутаций генов человека в 20 % для оценки нижнего предела *DD* в 15 Р (150 мГр). Соответственно верхний предел оценки составлял 150 Р (1,5 Гр), в случае если только 2 % дополнительных мутаций обусловлено радиацией. Дополняя эти исследования определением *DD* для других организмов, было показано, что вероятный диапазон *DD* лежит в пределах от 25 до 60 Р (250-600 мГр). На этих результатах и рассуждениях MRC определил в качестве наилучшей оценки для *DD* в диапазоне 30 до 80 Р (300-800 мГр) [114]. Качество таких оценок, к сожалению, не поддаётся критическому анализу.

Эти фундаментальные, но, как видно из изложенного, очень приближенные оценки, также легли в основу нормирования доз облучения человека на последующие 50 лет. В этот период значения *DD* стали перекидным мостиком между экспериментами на животных и ограничением доз облучения человека.

Именно с этого момента берет начало анализ связей между удвоением частоты мутаций в одном поколении и генетическими заболеваниями человека. Три примера таких заболеваний представлены подробно в работе Л. Пенроуз (Lionel Sharples Penrose, (1898-1972) и приведены нами в таблице 1 [114].



Л. Пенроуз

Между прочим, около 1 % генов человека связаны с канцерогенезом. Мутации в этих генах служат предпосылкой для развития неопластического процесса, и они часто обнаруживаются в опухолевых тканях больных и в многочисленных культивируемых раковых линиях клеток. Эти гены делятся на два класса, как по характеру своего действия, так и по типам кодируемых белков. Первый класс — это протоонкогены или доминантные онкогены. Их продукты, как правило, участвуют в позитивном контроле клеточного роста. Второй класс составляют супрессоры опухолей или рецессивные онкогены, называемые также антионкогенами. Кодируемые этими генами белки часто являются негативными регуляторами клеточного роста и в норме обладают противоопухолевым эффектом. Заслуживает внимания тот факт, что мутационная теория образования опухолей впервые была сформулирована профессором Бауером (K.H. Bauer) в одноименном издании, выпущенном в Берлине в 1928 году. Согласно этой теории “*не существует наследственной передачи рака в точном смысле этого выражения. ... Речь идёт о наследовании склонности тканей образовывать опухоли при определённых внешних условиях*”. Эта склонность появляется вследствие возникновения в тканях “*соматических мутаций, которые могут быть очень разнообразными и включают как генные, так и хромосомные изменения*”.

Таблица 1. Оценки эффектов при двойной скорости мутаций

Тип заболевания	Заболевание	Эффект *DD*
Доминантный	Ахондроплазия	80%-ное увеличение в 1-ом поколении, затем снижение на ближайшие несколько поколений
Наследование, сцепленное с полом	Гемофилия	29%-ное увеличение в 1-ом и 2-ом поколениях, затем снижение на ближайшие несколько поколений
Рецессивный	Фенилкетонурия	1%-ное увеличение в 1-ом поколении, затем медленное изменения в обе стороны на протяжении многих поколений

Примерно в то же время Комитет по биологическим эффектам атомной радиации (Committees on Biological Effects of Atomic Radiation — BEAR) подготовил доклад, основанный на экспериментах Расселов [115]. Основные вопросы, стоящие перед учёными того времени во многом несли отпечатки политического характера, они были связаны с нарастанием гонки ядерных вооружений, галопирующим числом ядерных испытаний[47] и глобальным загрязнением окружающей среды радиоактивными веществами. Поэтому предметом исследования, по их мнению, должны были стать вопросы: *“каковы характеристики и величина генетического воздействия ионизирующего излучения на человека, насколько важны эти эффекты, и как их можно избежать или смягчить?”* [115].

Основные выводы этого доклада:

- мутантные гены, как правило, рецессивные;
- небольшая, но не ничтожная часть вреда проявляется в первом поколении;
- существует пропорциональность между дозой и скоростью мутаций, и эффект является кумулятивным.

В результате пристального изучения биологических эффектов в масштабных экспериментах и их осмысления в конце 50-х годов были сформулированы три аспекта возможной генетической опасности для человечества:

- риск потомкам людей, получающих большие дозы;
- влияние средних доз на население в целом;
- повышенная смертность, которая может возникнуть в результате длительного воздействия радиации на население, которая в конечном итоге приведёт к вымиранию вида.

Такая обеспокоенность учёных была во многом гипотетической, но она давала возможность продолжать исследования в этом направлении (т. е. получать бюджетное финансирование), а также играла роль немаловажного фактора, направленного на запрещение ядерных испытаний в жизненном пространстве человека.

Спонтанная скорость генетических заболеваний оценивалась в США на уровне 4-5%. Из этих врождённых дефектов было принято, что около половины имеет генетическое происхождение и проявляется перед половой зрелостью. Было высказано предположение, что почти все они (т. е. порядка 2-2,5 %) были связаны с фоновым ионизирующим излучением. Такой консерватизм казался уместным для целей ограничения действия вредного фактора, каковым считали радиацию, хотя он мог быть и весьма далёким от истинной природы проявления генетических повреждений. Без понимания механизмов генезиса генетических повреждений трудно выделить наиболее приоритетные факторы вредного воздействия. Как известно, таких факторов в природе немало, часть из них, возможно, ещё и не открыта. У ионизирующей радиации (узкого спектра среди всех излучений) было сомнительное

[47] Как известно, с 1954 г. (после испытания 1 марта 1954 г., когда на уединенном островке Тихого океана — Бикини была взорвана первая по-настоящему мощная термоядерная бомба мощностью около 15 Мт) начались усиленные испытания ядерного оружия. Один экспериментальный взрыв следовал за другим. Мощность взрываемых устройств возрастала. Одновременно возрастало загрязнение всей биосферы нашей планеты радиоактивными нуклидами, как короткоживущими, так и долгоживущими, время полураспада которых измерялось десятками и тысячами лет.

«преимущество» перед другими внешними факторами, а именно — лучшая изученность биологического действия при уровнях воздействия, близким к порогу летального исхода.

Шесть членов комитета (BEAR) не согласились с этой оценкой, полагая, что неопределённости таких оценок достаточно велики и превышают по крайне мере один порядок величины. Однако и они признали (а как это можно было не признать?), что значение радиационного фактора, как популяционного груза, должно тщательно изучаться. Трудно было в тот период отрицать негативное воздействие радиации на живые структуры. Тем более, что оно реально наблюдалось при больших уровнях воздействия. А для дальнейших исследований нужны были деньги, при том большие. А для изучения влияния малых доз облучения нужны были очень большие деньги. Обоснованность для их выделения — труднейшая задача для исследователя. Требовалось осваивать совершенно новые приёмы, которые впоследствии оказались далеко не такими безопасными для общества.

Важное значение в этот период осмысления роли радиационного фактора приобрела публикация [116] профессора биологии из Калифорнийского Технологического Института Эдварда Льюиса (Edward B. Lewis (1918-2004), в которой он теоретически пытался обосновать линейную беспороговую зависимость для развития лейкоза на основании экспериментальных материалов по лицам, пережившим атомную бомбардировку [117-119], облучение позвоночника по поводу анкилозирующего спондилита [120, 121], и среди радиологов [122-125].

Э. Льюис, лауреат Нобелевской премии, 1995 по генетике

В этой же работе [116] Э. Льюис предположил, что 10-20 % случаев лейкемии среди всего населения возникает за счёт естественного облучения. Хотя такое предположение было чисто умозрительным, оно прижилось в научной среде в качестве консервативной оценки. К тому же оно прямо вытекало из сложившейся парадигмы о беспороговости действия ионизирующего излучения.

Рассмотрим те аргументы, которые привели к формированию гипотезы о линейности и беспороговости облучения. В таблице 2 приведены исходные данные по объединённой группировке жителей г. Хиросима и г. Нагасаки, распределённых по удалению от эпицентра воздушного взрыва, который произошёл на высоте 580 м. Кол-во жителей в каждой из зон было приближённо оценено в октябре 1950 г[48].

Таблица 2. Случаи лейкемии в 4-х круговых зонах от эпицентра воздушных взрывов в Хиросиме и Нагасаки

Зона	Расстояние от эпицентра, м	Количество населения	Число подтвержденных случаев лейкемии, 1948-1955	Процент лейкемии
A	0-999	1 870	18	0,96
B	1000-1499	13 730	41	0,30
C	1500-1999	23 060	10	0,043
D	> 2000	156 060	26	
ВСЕГО:		**194 720**	**95**	

Несмотря на всю приблизительность оценок, как по численности оставшегося в живых населения и возможности точной идентификации их местоположения, так и особенно по возможным дозам облучения Льюис получил ярко выраженную линейную зависимость числа лейкозов от дозы (рис. 9).

[48] Точных сведений о том, сколько людей умерло во время атомных бомбардировок, нет до сих пор. Оценки числа жителей на момент бомбардировки составляют для г. Хиросима — 340-350 тыс. жителей, для г. Нагасаки — 260-270 тыс. жителей. Правительство города Нагасаки на основе информации о численности населения и оценках, сделанных в июле 1950 г. Комитетом г. Нагасаки по Сохранению Записей об Атомной Бомбардировке, приняло официальное утверждение о "более 70 000" смертях. В отчёте Комитета сказано: “*73 884 человека было убито и 74 909 ранено, 17 358 смертей подтверждены в результате посмертной эксгумации вскоре после атомной бомбардировки*”.

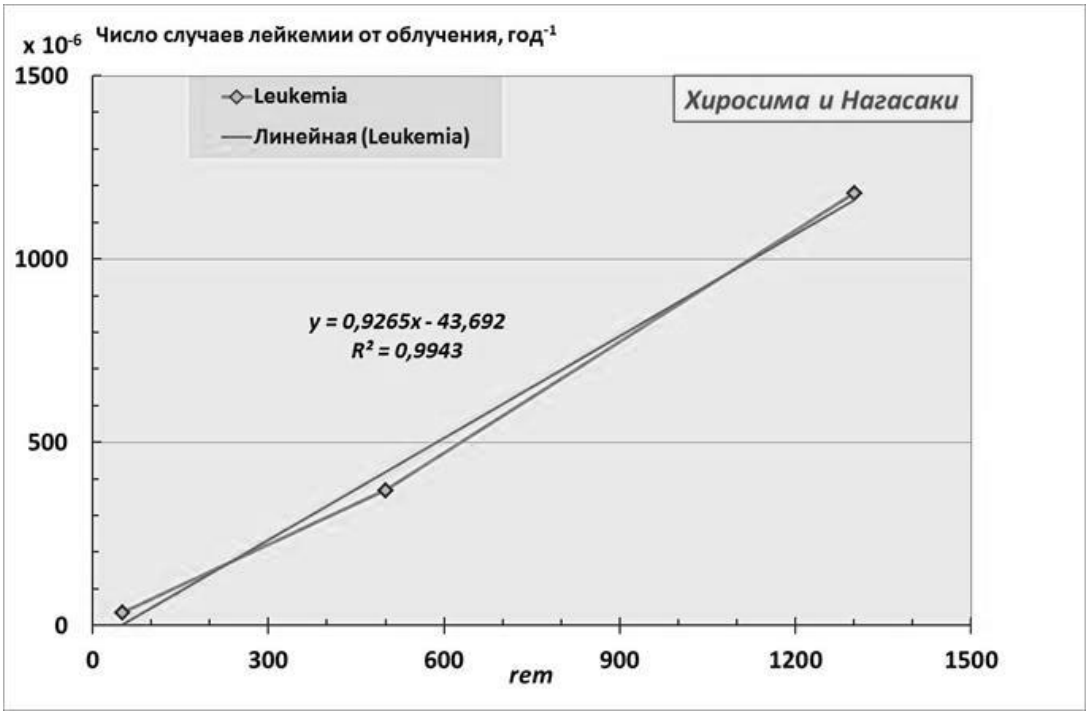


Рисунок 9. Число случаев лейкемии в год среди объединённой популяции лиц из г. Хиросима и г. Нагасаки в период с января 1948 по сентябрь 1955 г. в зависимости от дозы облучения

Следует отметить, что даже в таком грубом приближении при дозе ≈ 50 rem (500 мЗв) количество лейкозов снижается до нуля.

Другой массив данных, использованных Льюисом в своём исследовании, охватывал 11287 пациентов мужского пола, лечившихся в период с 1935 по 1954 гг. по поводу анкилозирующего спондилита (воспаление суставов позвоночника или болезнь Бехтерева). Всего было зафиксировано 37 случаев лейкемии. Средний период возникновения рака после облучения составлял 5 лет. Зависимость выхода лейкозов от дозы облучения спинного мозга, представлена на рисунке 10.

Для этого массива данных при дозе ≈ 140 rem (1400 мЗв) количество лейкозов снижается до нуля. Однако, Льюис полагал, что реальная (эффективная) доза на кроветворную систему будет по меньшей мере в два раза ниже средней оценённой дозы. С учётом этой поправки «условный порог» будет равен 700 мЗв.

Для двух других выборок:

- радиологи (примерно 5,5 тысяч человек) и 17 случаев лейкозов в период 1938-1952 гг.
- 1400 детей лечившихся облучением по поводу увеличения вилочковой железы. 7 случаев дополнительных лейкозов. Средняя доза облучения около 200 Р (2 Зв).

Из-за малой статистики оценивался только средний выход лейкозов на единичную дозу облучения.

Для всех 4-х выборок Льюис получил наиболее правдоподобную оценку выхода лейкозов — $2\cdot10^{-6}$ год$^{-1}$·рад$^{-1}$ ($2\cdot10^{-4}$ год$^{-1}$·Зв$^{-1}$). Эта оценка может быть отнесена к интервалу доз от 0,5 до 2,5 Зв. Однако, заражённый модными идеями [97][49] о соматической мутации генов, Льюис смело переносит их на полученные им результаты по человеку и делает смелые предположения и о роли естественного радиоактивного фона, и о беспороговости ионизирующего излучения. Для школы Мёллера это был великолепный подарок.

[49] Именно на эту публикацию ссылается в своей работе Льюис, хотя «мишенные» идеи в то время были господствующими в передовой научной среде.

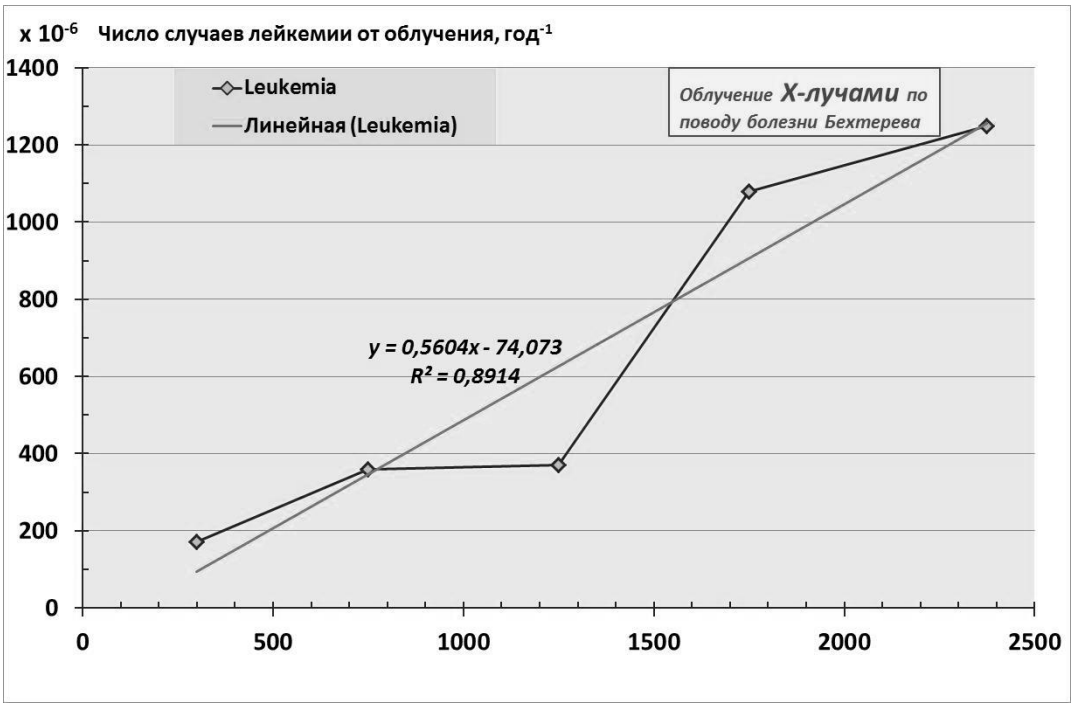


Рисунок 10. Число случаев лейкемии в год среди лиц мужского пола, облученных Х-лучами в период с 1935 по 1954 гг,. в зависимости от дозы облучения (в мЗв)

Не хочется и не совсем уместно сравнивать, но на ум невольно приходят далёкие времена Инквизиции, когда сельских женщин обвиняли в колдовстве якобы за порчу соседских коров. Причины, как они это делают, почти никогда не были выяснены, но ведь коровы погибали! И горели костры по всей Европе, все более укрепляя общественное мнение, что есть такое зло на Земле. Почему в XX веке похожим злом стала радиация, мы не будем здесь выяснять, но то, что предосторожность ряда учёных обернулась в общественном сознании новоявленной карой за человеческую поспешность по-новому обустроить свой мир, отметим для себя.

В апреле 1956 г. члены МКРЗ встретились в Женеве, чтобы обсудить важные поправки к рекомендациям 1954 г. [126]. Эти поправки касались в основном уменьшения основных дозовых пределов в 2 раза. Подготовленный доклад был направлен на рассмотрение Исполнительного комитета 8-го Международного Конгресса по радиологии. В случае длительного воздействия излучения от внешних источников, предельно допустимые уровни для профессионального облучения представлены в недельных дозах: 600 мбэр в коже и 300 мбэр в кроветворных органов, половых желез и хрусталиках глаз.

Следующие 20 лет в значительной мере прошли под знаком закрепления этой парадигмы, которая обрела новый статус официально признанной после выхода 26 Публикации МКРЗ [127].

Основная научная дискуссия развернулась не столько вокруг наличия или отсутствия порога, сколько вокруг того, какая форма зависимости «доза-эффект» может считаться наиболее приемлемой для ионизирующего излучения. Конечно, все понимали, что самое главное состоит в раскрытии последовательности механизмов действия ионизирующего излучения на клеточные структуры, но перспективы в этом направлении были самые туманные, и поэтому усилия были сосредоточены на эмпирическом обобщении все новых и новых экспериментальных результатов.

Попытки в наиболее общем виде математически отразить экспериментальные результаты по оценке «доза-эффект», полученные в исследованиях по оценке риска развития рака, связанного с низкой ЛПЭ, были предприняты ещё в начале 70-х годов XX века [128, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]

В отчёте MRC 1960 [130] было больше информации по японской когорте и по экспериментам на животных. Был открыт, например, эффект влияния мощности дозы на скорость мутаций. Выводы, сделанные в 1956 г. скорее подтверждались, чем опровергались.

В докладе НКДАР ООН 1962 г. [131] на анализе спонтанных нарушений было принято, что 1 рад на

поколение (10 мГр/год на всю популяцию человека[50]) вызовет увеличение таких нарушений в диапазоне от 0,01 до 0,1 спонтанной частоты. Этот вывод базировался на предыдущих заключениях, при этом вводился ещё более консервативный коэффициент, значение которого было в диапазоне от 3 до 10. Обсуждение этой темы было продолжено и докладе НКДАР ООН 1966 [132]. Эксперты пришли к выводу, что от 2 до 3 % живорождённых детей страдают от тяжёлой формы инвалидности, связанных с доминантными мутациями. Другие причины могут быть генетическими, но их частоту пока не удалось оценить.

Необходимо сказать о и плодотворной работе в этот период клиницистов. Так, профессор из Великобритании В.Н. Курт Браун (W.N. Court Brown), работавший в области клинической радиологии, с 1950 года стал интересоваться острыми эффектами радиации при содействии MRC, а несколько позже и долгосрочными последствиями радиации. В 1955 г. вместе с доктором J.D. Abbott он сообщил об увеличении случаев лейкемии среди пациентов, которые были обработаны рентгеновскими лучами по поводу болезни Бехтерева. Возможно, именно поэтому он был привлечён MRC к медицинским исследованиям по возможным последствиям начавшихся испытаний водородных бомб в качестве директора. Это было задание правительства Великобритании. За время менее года Браун, опираясь на предыдущий опыт своей работы, установил простые пропорциональные связи между дозой облучения и выходом лейкемии. Это обстоятельство позволило предположить о возможных вредных эффектах обусловленных малыми дозами облучения больших человеческих популяций. За эту работу Курт Браун и Ричард Долл были удостоены ордена Британской империи в 1957 г. На что они опирались? На логику и действие больших (более 1 Гр) доз радиации и принятие линейной беспороговой концепции. Их консерватизм в отношении малых доз в немалой степени подпитывался политическими запросами.

Как видим, осторожность по отношению к пока достоверно необоснованным предчувствиям ряда учёных была доминирующей на исходе этого этапа развития радиобиологии и сопряжённой с ней проблемы по практической защите от ионизирующего излучения.

Вместе с тем радиобиологи также не стояли на месте. Еще Б.Н. Раевский убедительно противопоставил постулированному Краузером понятию «чувствительная мишень» представление о совместном действии очень многих повреждающих радиохимичсеских изменений в клетке — «химических попаданий» [133, 134]. Однако на фоне развивающейся теории мишени, которая все больше завоевала симпатии радиобиологов, эта точка зрения постепенно отошла на задний план.

В радиобиологии, как и в любой другой науке, большое значение играют количественные критерии для описания наблюдаемых эффектов. До настоящего времени «золотым стандартом» остаётся метод, основанный на потере способности клетки к клонообразованию, разработанный в 1956 г. американским генетиком Теодором Паком (Th. Puck, 1916-2005). Демонстрацию метода на примере клеток карциомы шейки матки человека иллюстрирует рисунок 11. При плотно ионизирующем излучении (например, α-облучения) экспериментальные точки аппроксимируются прямой линией проходящей через начало координат [135]. Величина D_0 на рисунке 8 показывает величину дозы, при которой 37 % клеток выживает, а 63 % погибает. Эта величина до настоящего времени служит мерой радиочувствительности клеток, хотя позднее были предложены и другие характеристики. Однако при редкоионизирующем излучении исследователи заметили, что экспериментальные точки невозможно аппроксимировать прямой линией (рис. 12) [136].

Выживаемость клеток сначала снижается медленно и только с нарастанием дозы скорость снижения увеличивается и вскоре становится постоянной. Пологий участок в зависимости эффект – доза получил название «плеча». Формальное («энергетическое») объяснение такой зависимости — необходимость выделения в мишени нескольких порций энергии для её поражения. Позднее у радиобиологов возникло представление о том, что поражение мишени, под которой тогда понимали ДНК, может быть двух видов: летальным и не летальным, причём последние при взаимодействии между собою могли превращаться в летальные. Во многом такие упрощающие физико-химическую суть вопроса представления нужны были исследователям для обоснования той или иной формы, аппроксимирующей экспериментальные результаты кривой.

[50] Численность населения планеты в 1960 г. составляла $3 \cdot 10^9$ человек, т. о. коллективная доза в $3 \cdot 10^7$ Зв·чел. могла привести примерно к 100 миллионам дополнительных генетических заболеваний.

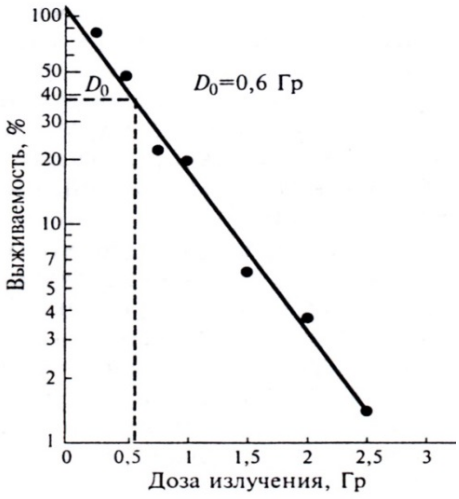


Рисунок 11. Кривая доза — эффект для клеток карциномы шейки матки человека линии HeLa после α-облучения

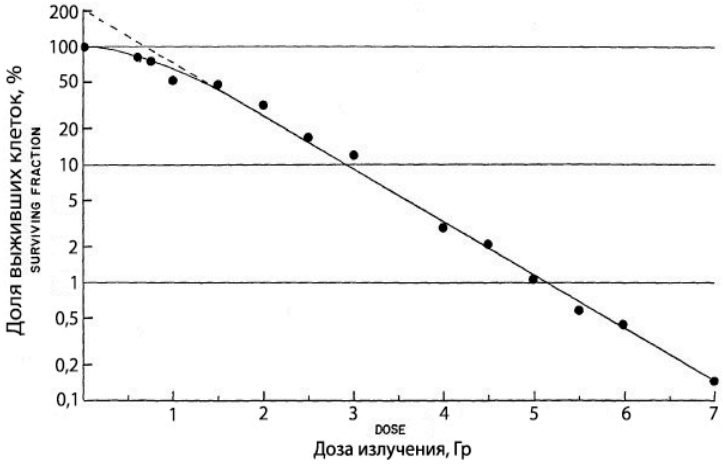


Рисунок 12. Выживаемость клеток карциномы шейки матки человека линии HeLa после рентгеновского облучения. Кривая подгонки задается выражением $S=[1-(1-exp(-D/0,96)^2]$

Крайне важна интерпретация таких кривых. Мы не будем останавливаться подробно на разработанном автором способе выращивания однослойных клеток в чашке Петри, а рассмотрим непосредственно эксперимент. Мощность дозы рентгеновского облучения составляла от 1 до 2 Гр/мин. После облучения клетки помещались в специально разработанный инкубатор с повышенным содержанием CO_2 и выдерживались там 9 дней, а иногда и 17 дней.

Согласно договоренности исследователей клетка после воздействия (например, облучения) считается «выжившей», если она образует колонию, состоящую из более чем 50 клеток[51]. Естественно, что учёт выживаемости проводится в сроки, достаточные для образования крупных колоний всеми интактными (неповреждёнными) клетками. В этом методе определяют выживаемость клеток как отношение числа колоний, выросших в чашках Петри, которые подверглись воздействию облучения, к числу колоний, выросших в контроле. При этом говорят о выживаемости клеток «in vitro»[52].

В этих экспериментах на выживаемость облучённых и необлучённых клеток в культуре важно всё: и их развитие вне организма, в специфической среде и громадная по современным меркам мощность дозы и сама величина поглощённой дозы. Не случайно интерпретация результатов во многом носит интуитивный характер, определяется направлением рассуждений конкретного исследователя. Прежде всего, исследователи остановились на математической аппроксимации полученных результатов, для чего была использована зависимость, предложенная Луриа [137]:

$$S = [1 - \left(1 - e^{-\frac{D}{D_0}}\right)^n]^m. \qquad (2)$$

Попытки проанализировать и вложить физический смысл в выражение (2) были предприняты ещё Атвудом и Норманом (1949) [138] и продолжены Паком с коллегами.

В генетических процессах $\boldsymbol{n}$ = 1 для гаплоидных клеток (содержащих одинарный набор хромосом: каждая хромосома представлена в таких клетках единственной копией, а каждый ген — одним аллелем); $\boldsymbol{n}$ = 2 для диплоидных, $\boldsymbol{n}$ = 3 для триплоидных клеток и т. д. Под $\boldsymbol{m}$ понимается порядковый номер генетических структур, чья инактивация (потеря биологической активности) во всех последующих делениях будет приводить к утрате рассматриваемой функции. Для любого значения $\boldsymbol{n} \geq 2$, кривая выживаемости будет иметь начальное «плечо», затем идет линейный участок с наклоном равным $\boldsymbol{-m/D_0}$. линейно, как показано на рисунке 8. Важно отметить, что в соотношении (2) предполагается, что все

[51] До получения видимых невооруженным глазом колоний.

[52] Определение выживаемости клеток «***in vivo***» началось с 1961 г., когда канадские ученые Дж.Тилл и Е. Мак-Куллох предложили метод определения радиочувствительности стволовых клеток гемопоэтической ткани. Они ввели клетки костного мозга в хвостовую вену летально облученным мышам-реципиентам, у которых через неделю на селезенке появились видимые невооруженным глазом колонии, состоящие из потомков введенных клеток.

поколения клеток на всех стадиях обладают одинаковой радиационной чувствительностью.

Каждый исследователь, найдя аналитическое выражение для полученных экспериментальных результатов и подобрав необходимые объяснения, отражающие физическую суть явления, подпадает под магию формулы. Этот психологический аспект не следует упускать из виду, вглядываясь в историческое прошлое любой науки.

Нелишним будет, хотя бы кратко, остановится на личности Теодора Пака.

Американский учёный Теодор Пак относится к тем редким исследователям, которым мы вправе приписать создание новой научной дисциплины — генетики соматических клеток. Его экспериментальное определение средней летальной дозы облучения Х-лучами клеток млекопитающих стало тем событием, которое было широко признано революционным в области радиационной биологии. За ним последовала новая разработка методов лечения рака радиацией.

В течение всей своей карьеры Тед считал, что то, что мы делаем, как учёные, занимает центральное место в человеческой деятельности. Он не только верил в это, он действовал согласно своим убеждениям, подтверждая их многократно, иногда со значительным риском для собственной карьеры и репутации. Например, в 1955 году Тед вместе с Реем Ланье сделал публичное заявление о том, что надземные испытания ядерного оружия в Неваде приводят к выпадениям радиоактивных осадков в Колорадо, что представляет угрозу для здоровья населения. Уже тогда прозвучала красноречивая цитата Т. Пака: “*Наличие в воздухе радиоактивной пыли является угрозой, поскольку, попадая в лёгкие, эта пыль может вступать в непосредственный контакт с живой тканью*” [139]. В это время Тед получал финансирование из Комиссии по Атомной Энергии (КАЭ), которая затем отклонила его проекты по исследованию вреда от радиации. В то же время губернатор Колорадо, Эдвин C. Johsson, заявлял, что Пак и Ланье "*должны быть арестованы*", и что "*их заявления являются частью организованной кампанией запугивания*" [140].

Его сподвижник Ланье (Ray Lanier, 1914-1958), ставший вскоре заведующим кафедры радиологии в Колорадском Университете, указывал на отсутствие какого-либо "***безопасного минимума, ниже которого опасность для отдельных лиц или их не рождённых потомков исчезает***". Этому утверждению часто приписывают введение понятия, что не существует безопасного уровня облучения. В то время для такого утверждения не было никаких экспериментальных доказательств. И совсем не случайно биограф Пака Дэвид Паттерсон (David Patterson) пишет, что это было всего лишь пророческое заявление.

Уже спустя много десятилетий Тед Пак снова сосредоточился на этом вопросе [141], чтобы продемонстрировать эффекты чрезвычайно малых доз рентгеновского облучения (лишь в один или два раза выше фоновых доз) [142]. Чтобы усилить эффект воздействия излучающих агентов, помимо облучения авторы исследования использовали также и одновременное воздействие кофеина в концентрации 1 мг/мл. Влияние кофеина[53], как изучили авторы, не сказывается на выживаемости клеток, зато сильно снижает репарационные возможности клеток [143] (рис. 13).

[53] Заметим, что согласно решениям Международного Олимпийского Комитета, спортсмен дисквалифицируется, если концентрация кофеина в моче превышает 120 мг/л. Но не надо думать, что спортсмены лишены такой радости жизни как кофе: чтобы достичь такой концентрации кофеина в моче, надо выпить за 30 минут 4-7 чашек кофе (600-800мг). Поэтому баловать себя этим чудесным напитком им не запрещается, до определенной границы. Можно представить, что доза в 1000 мг/л не такая уж безобидная для здоровья испытуемого.

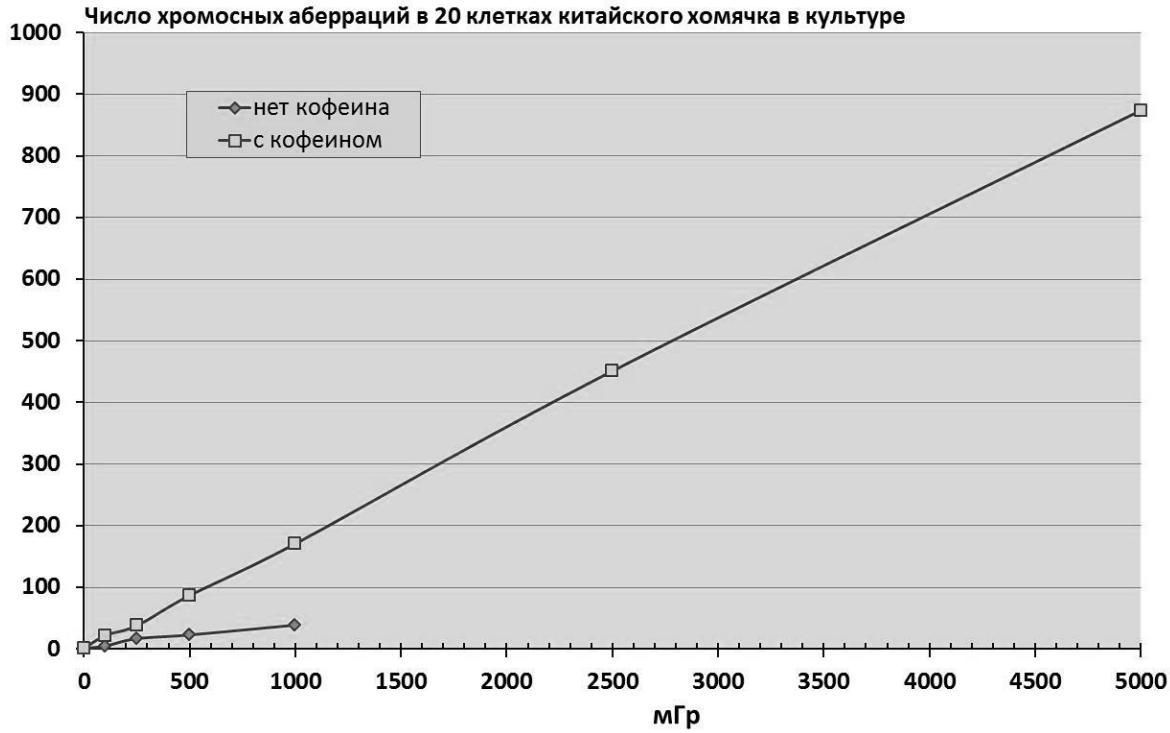


Рисунок 13. Линейная зависимость хромосомных аберраций от дозы рентгеновского облучения, полученная с кофеином (1 мг/мл) и без него

При нулевой дозе и с кофеином и без него наблюдалось одно повреждение на 20 клеток. При дозах облучения клеток в культуре в 100 мГр — 5 повреждений (без кофеина) и 22 повреждения (с кофеином). Нетрудно сделать вывод, что между 0 и 100 мГр существуют дозы, которые наносят повреждения хромосомам. Он и был сделан.

В 2002 году Пак с коллегами выпускают новую работу все с той же идеей подтвердить линейность эффекта от дозы в области малых доз (рис. 14) [143].

И здесь, первый значимый результат подсчёта повреждённых хромосом начинается со 100 мГр. Эффект был ярче выражен при подавлении функции репарации значительной дозой кофеина, что доказывало принципиальную возможность повреждения хромосом млекопитающих излучением с различными линейными потерями энергии. Причем, как видно из рисунка 14, скорость репарации для плотно ионизирующего α-излучения (^{238}Pu), по-видимому, выше (примерно в 2 раза), чем для γ-излучения ^{137}Cs. Здесь остается еще немало вопросов, но важно то, что на протяжении многих лет (примерно 40) такой авторитетный учёный как Теодор Пак предполагал отсутствие порога поражения важных для жизни клеточных структур.

Изучая повреждающее действие ионизирующего излучения на живые структуры, исследователи использовали радиацию как инструмент познания основ такого явления как жизнь. При этом они не могли не заметить, что живые структуры многофункционально реагируют на фактор воздействия. Так ещё в 1920 г. Г.А. Надсон, изучая влияния облучения на дрожжевые организмы, отмечал, что клетки, подвергшиеся воздействию препаратов радия, способны «выздоравливать» при переносе их на свежую питательную среду [82]. Вместе с тем до середины 50-х годов 20-го столетия возможность восстановления жизнеспособности клеток, поврежденных ионизирующими излучениями, подвергалась сомнению [144]. В 1949 г. Шерман (Sherman F.G.) и Чейз (Chase H.B.) описали возрастание выживаемости дрожжевых клеток, облучённых рентгеновскими лучами, при высеве их на питательную среду через определённое время после воздействия. Однако они объясняли это наблюдение не восстановлением повреждённых излучением клеток, а размножением сохранившей жизнеспособность части популяции за счёт продуктов распада клеток, необратимо повреждённых радиацией [145].

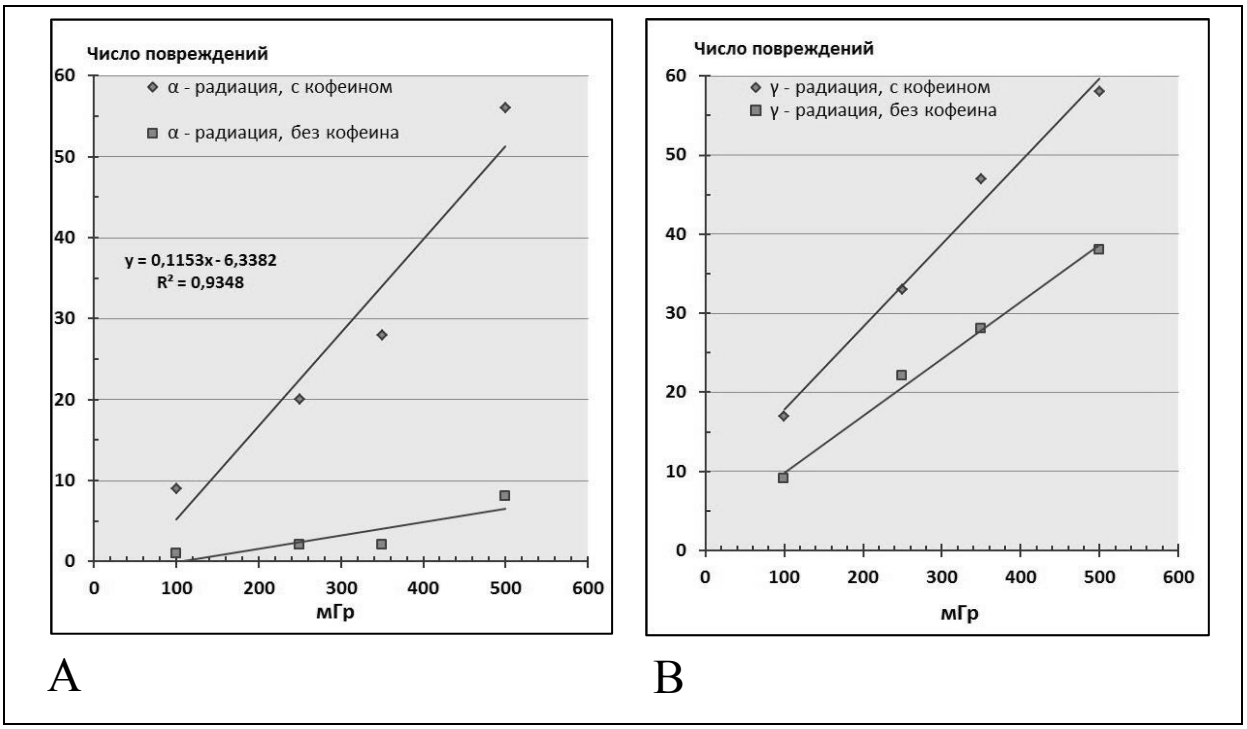


Рисунок 14. Выход мутаций, выраженный в митотических хромосомных аберрациях в 20 клетках CHO[54], облученных в фазе G2[55] α-частицами (A) и X-лучами (B) в отсутствии (квадраты) и наличии (ромбы) кофеина

Хотя теория «попадания в мишень» в этот период завоёвывала всё большую популярность среди исследователей, у неё появились и противники, полагавшие, что биологические реакции на радиацию гораздо более сложны и наблюдаемый при больших дозах облучения эффект является отражением многих отдельных реакций, часто противоположного свойства. Так ещё в 1930 г. А.А. Кронтовский (1885-1933) установил, что радиочувствительность клеток в условиях тканевых культур уменьшается в несколько раз [146]. Роль поражения структур в цитоплазме радиоактивными излучениями исследовали Бонье и Накао [147, 148]. Они показали, что наблюдаемые биологические эффекты не обязательно связаны с поражением ядра клетки и его структур. Убедительные результаты были опубликованы Вильямом Дюри [149], показавшему, что при облучении изолированных ядер яйцевых клеток лягушки и саламандры морфологические изменения в ядре, характерные для поражения, появляются после облучения его дозами порядка 500 Гр. И такие же изменения в ядре при облучении клеток в целом, наблюдаются при значительно меньших дозах в 10-50 Гр. Схожие результаты были получены и Харрисом, который облучал раздельно ядро и цитоплазму у крупной амёбы (Amoeba proteus) [150]. Затем он извлекал ядра и вводил облучённое ядро в необлучённую цитоплазму, и наоборот. На основании этих опытов он пришёл к выводу, что ядро и цитоплазма поражаются независимо друг от друга. Не случайно известный советский биофизик Борис Николаевич Тарусов (1900-1977) писал в начале 50-х годов: "*Теория мишени постепенно отмирает. Однако она сыграла положительную роль, так как для её подтверждения было предпринято большое число исследований по изучению количественных закономерностей, связанных с биологическим действием излучения*" [151].

Таким образом, в 50-ые годы оформляются две основные идеи в отношении действия радиоактивного облучения [152-154, 87]:

- прямое, приводящее к непосредственному разрыву химических связей и разрушению жизненно важных молекул или их структур, при этом часть разрушений необратимы. При дальнейшем развитии организма происходит нарушение того звена обмена, которым управляла разрушенная структура;
- непрямое действие излучения — теория радикалов, рассматривающая разложение воды при

[54] Клетки яичника китайского хомячка (Chinese hamster ovary (CHO)-K1 cells).
[55] Интервал G2 клеточного цикла особенно удобен для мониторинга мутаций, поскольку в этой фазе наибольший размер ДНК-мишени делает его очень чувствительным.

воздействии излучения с образованием свободного кислорода и перекиси водорода.

Первая реакция, очень короткая по времени, развивается в момент облучения и протекает очень быстро по типу фотохимической реакции и не зависит от других внешних факторов.

Вторая реакция развивается уже после облучения, явно зависит от состояния других внешних факторов и протекает по закону $\boldsymbol{A \cdot e^{kT}}$. О влиянии на действие радиации парциального давления кислорода упоминалось еще в работе Холвусена [155]. Об активных радикалах, образующихся при облучении воды, писал и Рисс [156], но конкретную схему реакции описал спустя 15 лет Вейс [157]. Согласно этой схеме, при облучении воды ионы гидроксила OH^- теряют электрон, который переходит на соседний ион водорода H^+, что приводит к образованию радикалов OH и H. Возможны и другие схемы образования радикалов [154].

Б.Н. Тарусов характеризует эту вторичную реакцию следующими признаками [151]:

1. Реакция развивается из очень небольшого количества молекул и даёт конечный очень высокий выход.
2. В развитии реакции наблюдается инкубационный период, и она протекает самоускоренно.
3. Скорость реакции зависит от температуры и имеет довольно большой температурный коэффициент.

Отсюда вытекает предположение о цепном характере этой реакции. Высказывается предположение, что “развитие реакции требует образования очень энергетически активных молекул, которые в ходе реакции регенерируют”.

Для количественного описания этой реакции была привлечена теория развития цепных реакций, разработанная Н.Н. Семеновым и его учениками [158].

Конечно, значения многих коэффициентов, которые должны были быть определёнными из опытов, не могли получиться быстро в первую очередь из-за экспериментальных трудностей, как это было сделано для ряда реакций в жидкой и газовой средах (например, реакция полимеризации высокомолекулярных соединений). Тем не менее, высказанные Б.Н. Тарусовым идеи, о том, что развитие лучевого поражения связано не только с повреждением уникальных молекул в клетке, например ДНК, но и с развитием процессов перекисного цепного окисления в мембранных липидах, стали поистине революционными. Возникновение свободнорадикальной реакции цепного окисления в липидах было подтверждено на всех уровнях организации: на целом животном, изолированных тканях, клетках, органеллах и в модельных системах.

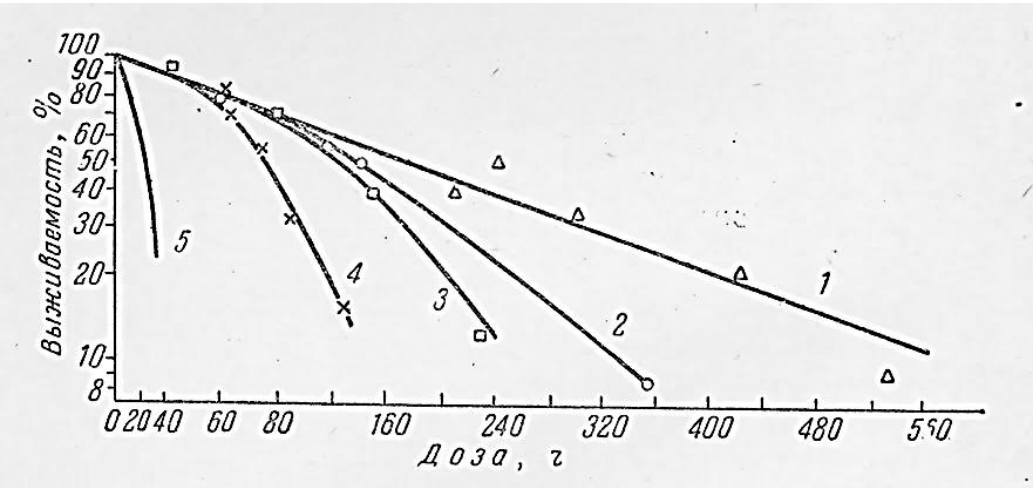
Эта же идея была подхвачена Л.Н. Гумилевым (1912-1992) в его капитальном сочинении «Этногенез и биосфера Земли» [159], где он развивает учение о роли пассионарности, своеобразной цепной реакции, когда за счёт внешней космической энергии (так у Гумилева) и многочисленных случайностей (обусловленных внешними факторами: ландшафтом, историей культуры и жизнью окружения) один из членов общества, получивший энергию, становится центром полимеризации нового этноса. “*Отдельная особь, получившая внешний импульс при благоприятных для себя условиях совершают (и не могут не совершать) поступки, которые суммируясь, ломают инерцию традиции и инициируют новые этносы*” [159].

В случае с молекулами возникает схожая ситуация, только здесь в качестве внешней энергии выступает не неизвестный «фактор X», а вполне конкретная энергия излучения, которая посредством радикалов производит активацию молекул биосубстрата, вызывающую цепную реакцию. Причём вероятность возникновения такой цепной реакции, охватывающей огромное число молекул, относительно невелика и зависит от многих случайных условий. На начальной стадии реакции существует большая вероятность инактивации регенерирующих активных молекул в результате неудачных столкновений, тогда цепная реакция обрывается, ограничиваясь небольшим количеством звеньев.

Такая качественная картина событий является для исследователя знакомой картиной жизни. Количественная сторона вопроса, безусловно, также важна, но следует помнить напутствие В.И. Вернадского: “*нельзя думать, что все явления, доступные научному объяснению, подведутся под математические формулы… об эти явления, как волны об скалу, разобьются математические оболочки — идеальное создание нашего разума*” [160]. И хотя многим учёным мира хорошо известно крылатое и категорическое выражение Альберта Эйнштейна: “*Если теоремы математики прилагаются к отражению реального мира, то они не точны; они точны до тех пор, пока не ссылаются на*

действительность… Однако, с другой стороны, верно и то, что математика вообще и геометрия в частности обязаны своим происхождением необходимости узнать что-либо о поведении реально существующих объектов” [161], приверженность к математическим выражениям (так необходимая в нашей практической жизни) остаётся всепоглощающей.

Эти идеи находили своё подтверждение в многочисленных экспериментах. Так, если облучить организм дозой ниже смертельной, то даже в отсутствии видимых признаков поражения, в тканях организма развиваются негативные реакции. Если же через некоторое время снова облучить организм дозой ниже смертельной, может наступить смертельный исход. У мышей и крыс после облучения их дозой численно равной LD_{50} продукты реакции существуют в течение 5-7 дней [162]. У микроорганизмов время жизни этих продуктов меньше и может измеряться минутами или даже секундами. Доза, заданная в более короткий промежуток времени, таким образом, является более поражающей. Данное положение ярко иллюстрируют кривые абсолютной выживаемости проростков бобов, облучённых дозами различной мощности (рис. 15) [163].



1- облучение γ-лучами в течение 24 часов; 2- облучение γ-лучами в течение 8 минут;
3 - облучение рентгеновскими лучами в течение 24 часов; 4- облучение рентгеновскими лучами в течение 8 минут; 5- облучение α-частицами

Рисунок 15. Кривые абсолютной выживаемости для проростков бобов, облучённых различными мощностями доз (заимствовано из [151])

На рисунке 15 совмещены два фактора, влияющие на выживаемость: мощность излучения и его плотность, о которой будет сказано подробнее чуть ниже.

Оба возможных механизма поражающего действия радиации на живое вещество находили объяснения в теориях мишени и диффундирующих агентов, хотя при этом наблюдались и не всегда объяснимые явления. Поиск научной мысли был направлен на выяснения относительной важности каждого из рассматриваемых механизмов. Гипотеза комбинированного действия, рассматривающая суммирование эффектов, вызываемых попаданиями в мишень, с эффектами, вызванных агентами, диффундирующими в мишень из внешней среды, находила все больше приверженцев.

Развивая идеи своего учителя В.И. Корогодин (1929-2005) также обнаружил, что летально повреждённые клетки дрожжей погибают не сразу, без деления (как считалось раньше), а спустя несколько циклов размножения. Он показал, что клетки в митотическом покое способны восстанавливаться от радиационных повреждений [164, 165]. Ранее для изменения жизнеспособности облучённых клеток было замечено, что на клетки нужно воздействовать в течение того интервала времени, когда первичные последствия ещё не реализовались [166, 167]. Н.В. Лучник, анализируя результаты опытов по пострадиационной модификации различными химическими агентами выхода хромосомных аберраций в клетках корешков гороха, сделал предположение о том, что реализация потенциальных лучевых повреждений, ведущих к этим аномалиям, происходит в процессе первого после облучения удвоения хромосомного аппарата клетки [168].

Экспериментальное обоснование пострадиационного восстановления было продемонстрировано в работах и зарубежных исследователей [169-173]. Обобщая результаты собственных исследований, а также работы других авторов, В.И. Корогодиным была выдвинута плодотворная идея, что первичные радиобиологические повреждения могут иметь потенциальную форму и обратимый характер [174, 88]. В дальнейшем совместно с Ю.Г. Капульцевичем и В.Г. Петиным и К.М. Близник был проведён математический анализ процесса пострадиационного восстановления клеток, завершившийся разработкой статистической модели восстановления клеток от радиационных повреждений [175, 176].

При восстановлении клеток от лучевого поражения элементарные вредные для клетки последствия облучения исчезают из нее не все сразу, одновременно, а постепенно в какой-то последовательности [177]. Биохимическая природа восстановления не может быть с уверенностью установлена, пока не ясна картина и особенно природа самых различных повреждений. Если в целом содержание понятия «***восстановление***» очевидно, то удовлетворительное объяснение термина далеко не так понятно [178]. Относительно истории изучения возможной природы восстановления жизнеспособности пораженных ионизирующими излучениями клеточных структур существует гигантское число как экспериментальных, так и обобщающих работ. Не имея здесь возможности подробно останавливаться на большинстве из них, поговорим о характере и природе нарушений уже с позиций понимания этого вопроса, которые сформировались к началу XXI века.

Заключение

В обзоре рассмотрены периоды зарождения новой научной дисциплины — радиобиологии, её начального становления, как фундаментальной основы для формирования гигиенических нормативов. Рассмотрены основные экспериментальные работы и научные гипотезы, на которых строилась международная и отечественная система радиационной безопасности. Автор надеется, что данная работа послужит делу просветительства.

Литература

1. Хокинг С. Краткая история времени от большого взрыва до черных дыр. СПб., Амфора, 2001.
2. Шредингер Э. Существуют ли квантовые скачки? В кн.: Э. Шредингер. Избранные труды по квантовой механике. —М.: Наука, 1976, 261 с.
3. Wiener Berichte// Strahlende Elektrodenmaterie I. — 1880 — 81. — S.864 923; II. — 1881. — 83. — S.402-420; III. 1881. — 83. — S.693-708; IV. — 1882. — 85. — S.871-881.
4. Verlag Carl Gerold Sohn - Strahlende Elektrodenmaterie und der sogenannte vierte Aggregatzustand' — Wien, 1883.
5. Очерки развития медицинской рентгенологии. 50-летие развития медицинской рентгенологии. Под ред. С.А.Рейнберга. М., Медгиз, 1948.
6. Никола Тесла, «Electrical Review», 5 мая 1897 г.
7. Гольдберг. Цит. По статье Надсона: «О действии радия на дрожжевые грибки».
8. http://www.ecoatominf.aaanet.ru/publishs/Radiation/indexradiation.htm
9. Кюри Е. «Мария Кюри»»: Атомиздат; Москва, 1976.
10. Деньгуб В. М., Смирнов В. Г. Единицы величин. Словарь справочник. — М.: Издательство стандартов, 1990.— 240 с.
11. Fano U. On the theory of ionization yield of radiations in different substances. Phys. Rev., 1946, 70, 44.
12. Frieben A. (1902). Canceroid nach langdauemder Einwirkung von Rontgenstrahlen. Fortschr. Rontgenstrahlen 6. 106.
13. Hesse O. (1911). Symptomatologie, Pathogenese und Therapie des Rontgenkarzinoms. Abhandl. a. d. Gebiet d. mediz. Elek. Rontgen. Heft 10. Leipzig.

14. Shuttmann W. (1988). Beitrag zur Geschichte der Schneeberger Lungenkrankheit, des Strahlenkrebses der Lunge durch Radon und seine Folgeprodukte. NTM-Schriftenreihe. *Gesch. Naturwissenschaf. Tech. Med. 25*, 83-96.

15. Stannard J. N. (1988). Radioactivity and Health. A History. Office of Scientific and Technical Information. U.S. Department of Energy (available from Life Sciences Center, Batelle North West Lab.. Richland).

16. ICRP, 1993. Protection Against Radon-222 at Home and at Work. ICRP Publication 65. Ann. ICRP 23 (2).

17. Paracelsus. Philosophiae magnae Tractaus aliquot. Getruckt zu Göbey Arnoldi Byrckmans ERben, 1567. В переводе с лат. Paracelsus (1567). Four treaties of Theophrastus v. Hohenheim (Paracelsus). Part П: On the miners' sickness and other miners' diseases. Translated by H. E. Sigerist. Johns Hopkins Press, Baltimore 1941.

18. Rosen G. (1943). The history of miner's diseases. A medical and social interpretation. New York. Rostoski, Q., Saupe, E. and Schmorl, G. (1926). Die Bergkrankheit der Erzbergleute in Schneeberg in Sachsen. Z. Krebsforsch. 23, 360-384.

19. Haerting F. H. and Hesse, W. (1879). Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben. V. gericht. Med. off Gesund Wes. 30, 296-309 and 31, 102-132, 313-337.

20. Ludewig, P. and Lorenzer, E. (1924). Untersuchungen der Grabenluft in den Schneeberger Gruben auf den Gehalt von Radium-Emanation. Z. Phys. 22, 178-185.

21. Hueck W. (1939). Kurzer Bericht uber die Ergebnisse anatomischer Untersuchungen in Schneeberg Z. Krebsforsch. 47, 108-111.

22. Rajewsky B. (1939). Bericht uber die Schneeberger Untersuchungen. Z. Krebsforschung 49, 315-340.

23. Bale W.F. and Shapiro J.V. (1956). Radiation dosage to lungs from radon and its daughter products. Procedings of the International Conference on the Peaceful Uses of the Atomic Energy, Geneva, 1955. Vol. 13, pp. 233-236. United Nations, New York.

24. Shapiro J. V. (1956). Radiation dosage from breathing radon and its daughter products. AM A Arch. Ind. Health 14, 169-177.

25. Schraub A., Aurand. K. and Jacobi. W. (1955). Untersuchungen zur strahlenbiologischen Bedeutung der Folgeprodukte des Radons. Arch. phys. Ther. 7.

26. Aurand K.., Jacobi, W. and Schraub, A. (1955). Uber die Bestimmung der Retention radioaktiver Aerosole im menschlichen Atemtrakt. Naturwis sens chaften 42, 398-399.

27. Jacobi W., Aurand, K. and Schraub, A. (1956). The radiation exposure of the organism by inhalation of naturally radioactive aerosols. Proc. Int. Radiobiol. Conf. Stockholm, pp. 310-318. in Advances in Radiobiology, 1957.

28. Altshuler B., Nelson, N. and Kuschner, M. (1964). Estimation of lung tissue dose from the inhalation of radon and daughters. Health Phys. 10. 1137- 1161.

29. Jacobi W. (1964). The dose to the human respiratory tract by inhalation of short-lived ^{222}Rn and ^{226}Rn decay products. Health Phys. 10, 1163-1174.

30. Holaday D. A., Rushing D. E., Coleman, R. D.. Woolrich, P. F., Kusnetz, H. L. and Bale, W. F. (1957). Control of radon and daughters in uranium mines and calculations on biological effects. U.S. Public Health Service Report 494. U.S. Government Printing Office. Washington. DC.

31. WHO, 1986. Indoor air quality research : report on a WHO meeting, Stockholm, 27-31 August 1984. World Health Organization, Copenhagen.

32. IARC, 1988. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans: Man-made fibres and radon. International Agency for Research on Cancer, Lyon, IARC 43.

33. Anonymous, 1896, Notes, Nature, 53, (421).

34. Coppes-Zantinga A. R. and Coppes M. J., 1998, The early years of radiation protection: a tribute to Madame Curie, Can Med Assoc J, 159, (1389-91)

35. Meggitt G. Taming the Rays. Lulu.com, 2008, - 319 p.

36. Grubber E.H., 1933. Priority in the therapeutic use of X-rays. Radiology XXI, 156–162.

37. Drury H.C., 1896. Dermatitis caused by Roentgen X-rays. Br. J. Med. 2, 1377.

38. Leppin O., 1896. Aus kleine Mitteilungen. Wirkung der RoËntgenstrahlen auf die Haut. Dtsch. Med. Wschr. 28, 454.

39. Доника А.Д., Поройский С.В. Основы радиобиологии, Волгоград – 2010, 177 с.

40. Fuchs A.W. Principles of radiographic exposure and processing. Thomas. 1958, p. 284.

41. Burrows E H, 1986, Pioneers and Early Years:A History of British Radiology, Alderney: Colophon Ltd

42. Glasser O. Wilhelm Conrad Rontgen and the Early History of the Rontgen Rays. 1933, London: John Bale,Sons&Danielson.

43. Wickham L. Et Degrais. Radiumtherapie. 2-me edit. Paris, 1912, p.105.

44. Прохорова М. И., Дубинский, А. М. Ефим Семёнович Лондон. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1969. — 61 с.

45. London E.S. Das Radium in Der Biologie Und Medizin. Leipzig, 1911. — 200 p.

46. Гольдберг С.В. К учению о физиологическом действии Беккерелевских лучей : дис. на степ. д-ра медицины : № 71 // С. В. Гольдберг. - СПб. : тип. Сойкина, 1904. - 174 с. : ил.

47. Радиационная гигиена : учеб. для вузов / Л. А. Ильин, В. Ф. Кириллов, И. П. Коренков. - 2010. - 384 с. : ил

48. Троицкая Т.М. К истории Общества Российских Рентгенологов и Радиологов (ныне Российской Ассоциации Рентгенологов и Радиологов). Вестник рентгенологии и радиологии. Т.1 выпуск 1-2, 1920, сс. 147-152.

49. Brecher R. and Brecher E, 1969, The Rays, Baltimore, MA: Williams and Wilkins

50. Bergonie J. and Tribondeau L. Interprétation de quelques resultats de la radiotherapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences. 1906, Vol. 143, pp. 983-985.

51. Горовиц Л.М. К учению о биологическом значении лучей радия. Диссертация. СПб., 1906, 64 с.

52. Надсон Г.А. //Вестник рентгенологии и радиологии. 1920. Т.1. №1-2, сс.45-137.

53. Mould R. F. A Century of X-rays and Radioactivity in Medicine. 1993, Bristol: IoP Publishing.

54. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиоактивное излучение и здоровье. М.: Информ-Атом, 2003, 165 с.

55. Mutscheller A., Physical standards of protection against roentgen dangers, Am J Roentgenol, 13, 1925 pp. 65-70

56. Mutscheller A., Safety standards of protection against X-ray dangers, Radiology, 10, 1928, 466.

57. Sievert R., Einige Untersuchungen uber Vornchtungen zum Schutz gegen Roentgenstrahlen, Acta Radiol 4,61, (1925).

58. Kaye G.W.C., 1927 Protection and working conditions in X-ray departaments. Br. J Radiology 1(9) pp. 295-312

59. Barclay A.S. and Cox S. The radiation risk of the roengenjlogist, Am. J. Roentgenol, 1927, 19, p.551.

60. Kustner Wieviel R. Einheiten entspricht die HED. Strahlenther. 1927, 26, 120.

61. Косоротов Д.П. Краткий учебник токсикологии. – СПб.: Типограф. Я. Трея, 1907, 264 с.

62. Куценко, Основы токсикологии. СПб, 2002, 395 с.

63. Failla G. Radium protection, Radiology 19, 1932 pp. 12-21.

64. Sievert R.M. The International Commission on Radiological Protection (ICRP). In: International Associations. Union of International Associations, Palais d'Egmont, Brussels, 1957, pp. 3-7.

65. International Recommendations for X-Ray and Radium Protection on the proposal of the Radio-Physics Section adopted by the Second International Congress of Radiology, Stockholm, July 27th, 1928, 4 p.

Опубликовано на трех языках (английский, немецкий и французский в Стокгольме в 1929, P. A. Norstedt & Söner).

66. Meyer Wm. and Glasser, O. Erythema Doses in Absolute Units. Radiology, April 1926.

67. ICRP (1998). International Commission on Radiological Protection: History, Policies, Procedures, 1998.

68. International Recommendations for X-Ray and Radium Protection. Revised by the International X-Ray and Radium Protection Commission at the Fourth International Congress of Radiology, Zürich, July, 1934, 5 p.

69. Colwell H.A. and Russ S., 1934. X-ray and radium injuries. Prevention and treatment, Oxford University Press, London.

70. British Medical Journal. Apr 2, 1921; 1 (3144) 514; Nature 107, 148-148 (31 March 1921); doi:10.1038/107148a0 DOI: http://dx.doi.org/10.1259/are.1921.0105.

71. International Recommendations for X-Ray and Radium Protection. Revised by the International X-Ray and Radium Protection Commission at the Fifth International Congress of Radiology, Chicago, September, 1937, 6 p.

72. http://vmedaonline.narod.ru/Chapt14/C14_3.html

73. Bardeen C.R. Abnormal development of toad ova fertilized by spermatozoa exposed to the Roentgen rays, J. Exptl. Zool. № 4, 1907, pp. 1-44

74. McGregor J.H. Abnormal development of frog embryos as a result of treatment of ova and sperm with Roentgen rays, Science, 1908, 27, (445).

75. Regaud C. and Dubreuil G. Perturbations dans le developpement des oeufs fecondes par des spermatozoides rontgenises chez le lapin, CR Soc. Biol. Paris, 1908, № 64, pp. 1014-1016.

76. Mavor J.W. The production of non-disjunction by x-rays, J. Expt.l Zoology, 1924, №39, pp. 381-432.

77. Sturtevant A.H. A History of Genetics, 1965, New York: Harper and Row.

78. http://to-name.ru/biography/gregor-mendel.htm

79. Надсон Г.А., Филиппов Г.С. О влиянии рентгеновых лучей на половой процесс и образование мутантов у низших грибов (Mucoraceae), «Вестник рентгенологии и радиологии», 1925, т.3.

80. Надсон Г.А., Филиппов Г.С. Об образовании новых стойких рас микроорганизмов под влиянием рентгеновых лучей, «Вестник рентгенологии и радиологии», 1932, т.10.

81. Надсон Г.А. Экспериментальное изменение наследственных свойств микроорганизмов. М.-Л., 1935.

82. Надсон Г.А. О действии радия на дрожжевые грибки в связи с общей проблемой влияния радия на живое вещество. Вестник рентгенологии и радиологии. Отдел медико-биологический. Петербург, 1920. Том 1, выпуск 1-2, сс. 45-137.

83. Dessauer Fr. Zur Therapie des Karzinoms mit Röntgenstrahlen. Vorlesungen über die physikalischen Grundlagen der Tiefentherapie. (Strahlentherapeutische Monographien aus dem Frankfurter Universitätsinstitut für physikalische Grundlagen der Medizin; Band 1). Hardcover – January 1, 1923.

84. Lea D. Action of radiations on living cells. Univ. Press. Cambridge, 1946.

85. Ли Д. Э., Действие радиации на живые клетки, пер. с англ., М., 1963.

86. Timofeeff-Ressovsky N.W., K. G. Zimmer, and P. Jordan Über einige physikalische Vorgange bei der Auslösung von Genemutationen durch Strahlung. II. Auslösung von Genemutationen durch Strahlung, Z. Ind. Abst. Vererbl. 1948, Volume 82, № 1, 67-7.

87. Циммер К.Г. Проблемы количественной радиобиологии. Пер. с англ. Г.Г. Поликарпова, под ред. В.И. Корогодина. Государственное издательство литературы в области атомной науки и техники. М., 1962, 101 с.

88. Корогодин В. И. Проблемы пострадиационного восстановления. М.: Атомиздат, 1966, 330 с.

89. Blau M. und Altenburger K. Uber einige Wirkungen von Strahlen II. Z. Phyzik, 12, 315 (1922).

90. Zimmer K.G. The development and prospects of quantitative radiobiology. Inter. J. Radiation Biol. (Suppl.), I, 1 (1960)..

91. Hug O. Kellerer A.M. Stochastik der Strahlenwirkung, Springer, 1966, 137 pp.

92. Crowther J.A. The Action of X-Rays on Colpidium colpoda. Proc. Roy. Soc. (L.), B 100, 390 (1926).

93. Gray L.H., "The distribution of the ions resulting from the irradiation of living cells" Br. J. Radiol. Suppl., vol. 1, 1947.

94. Lea D.E. Actions of Radiation on Living Cells, 2nd ed. Cambridge: Cambridge, 1955.

95. Zirkle R.E., D. F. Marchbank, and K. D. Kuck, "Exponential and sigmoid survival curves resulting from alpha and x-irradiation of Aspergillus spores," J. Cell. Comp. Physiol., vol. 39, p. 75, 1952.

96. Muller H J, 1964, The production of mutations - in Nobel Lectures: Physiology or Medicine 1942-1962, Amsterdam: Elsevier Publishing.

97. Muller HJ (1927) Artificial transmutation of the gene. Science, 66: p.84–87.

98. Hanson F. B. An analysis of the effects of the different rays of radium in producing lethal mutations in Drosophila, 1928, Anat Rec, 41, p. 99.

99. Watson J.D., Crick F.H.C. Molecular structure of nucleic acids // Nature. 1953. V. 171. P. 738-740.

100. http://www.nkj.ru/archive/articles/3882/

101. Dahm R (2005). «Friedrich Miescher and the discovery of DNA». Dev Biol 278 (2): 274–88.

102. Frank-Kamenetskii Maxim. DNA structure: A simple solution to the stability of the double helix? // Журнал Nature № 324, 305 (27 November 1986).

103. Frank-Kamenetskii Maxim. H-form DNA and the hairpin-triplex model // Журнал Nature № 333, 214 (19 May 1988).

104. Strandskov H. H. (1932) Effect of x-rays in an inbred strain of guinea-pigs. J. Exptl. Zool., 63: 175-202.

105. Snell G. D. The effect of X-rays on the fertility of the male house mouse. Proc. 6th Intern. Congr. Genetics, Brooklyn Botanic Garden, Brooklyn, N.Y., 1932, 2: 188.

106. Snell G. D. X-ray sterility in the male house mouse. J. Exptl. Zool., 1933, 65: 421-441.

107. Hertwig P. Sterilitatserscheinungen bei rontgenbestrahlten Mausen. Z. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre, 1935, 70: 517-523.

108. Brenneke H. Strahlenschadigung von Mause- und Rattensperma, beobachtet an der Friihentwicklung der Eier. Strahlentherapie, 1937 60: 214-238.

109. Little C.C., and H.J. Bagg. The occurrence of two heritable types of abnormality among the descendants of X-rayed mice. 1923, Amer. J. Roentgenol. Radiat. Therap. 10: 975-989.

110. Earl L. Green and Thomas H. Roderick. Radiation Genetics. 1964. Proceedings of the symposium: The effects of radiation on the hereditary fitness of mammalian populations. Genetics 50: 1019-1217.

111. Hertwig, 1938.

112. Charles D.R. Radiation-induced mutations in mammals. Radiology, 1950, 55: pp. 570-581.

113. Russell W. L. X-ray- induced mutations in mice, Cold Spring Harbor Symp Quant Biol, 1951, 16, pp. 327-335.

114. Medical Research Council, 1956. The Hazards to Man of Nuclear and Allied Radiations, London: HMSO, Cmnd 9780.

115. BEAR Committee, 1956. The Biological Effects of Atomic Radiation, Wash: NAS/NRC.

116. Lewis E.B. Leukemia and Ionizing Radiation. Science, V. 125, № 3255, 1957, p.965-972.

117. Folley J.H., Borges W., Yamawaki T. Am. J. Med. 13, 311, 1952.

118. Lange R.D. Moloney W.C., Yamawaki T. Blood, 9, 574, 1954.

119. Moloney W.C., Kastenbaum M.A., Science, 121, 308, 1955.

120. Court Brown W.M. and R. Doll. In Report “The Hazards to Man of Nuclear Allied Radiations”. Medical Research Council (Great Britain), London 1956.

121. Court Brown W.M. and J.D. Abbat, Lancet, 268, 1283, 1955.

122. March H., Radiology, 43, 275, 1944.

123. March H., Am. J. Med. Sci. 220, 282, 1950.

124. Ulrich H., New Engl. J. Med. 234, 45, 1946.

125. Warren S., J. Am. Med. Assoc. 162, 464, 1956.

126. ICRP, 1955. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Br. J. Radiol. (Suppl. 6) 100 pp.

127. ICRP, (1977). Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 26, Ann. ICRP 1 (3). 1997.

128. Upton AC. Radiobiological effects of low doses. Implications for radiological protection. Radiat. Res., 1977; 71: pp. 51-74.

129. NCRP Report No. 64, Influence of Dose and Its Distribution in Time on Dose-Response Relationships for Low- LET Radiations (1980).

130. Medical Research Council, 1960. The Hazards to Man of Nuclear and Allied Radiations, London: HMSO, Cmnd 1225.

131. UNSCEAR, 1962, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, New York: UN Supp No 16 (A/5216).

132. UNSCEAR, 1966, Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.

133. Rajewsky B. Physikalische Darstellung des Schädigungsvorganges und ihre experimentelle Prüfung. In: Zehn Jahre Fofschung auf dem physikalisch-medizinischen Grenzgebiet, 202-235. Leipzig, Gejrg Thime-Verlag,, 1931.

134. Rajewsky B. Theorie der Strahlenwirkung und ihre Bedeutung für die Strahlentherapie. Wissenschaftl. Woche zu Frankfurt a M., Bd. II; Herausgegeben von: W. Kolle Leipzig, Gejrg Thime-Verlag,, 1934.

135. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных: Учеб. Пособие / С.П. Ярмоненко А.А. Вайнсон; Под ред. С.П. Ярмоненко. — М.: Высшая школа, 2004, — 549 с.: ил..

136. Puck T.T., Marcus P I. J Exp Med. 1956; 103: 653–666.

137. Luria S.T. Proc. Nat. Acsd. Sc., 1947, 33, 253.

138. Atwood K.C., Norman A. Proc. Nat. Acsd. Sc., 1949, 35, 696.

139. Los Angeles Times, Mar.13, 1955, p.20.

140. Miller R.L. 1991 (originally published in 1986) Under the Cloud: The decades of nuclear Testing, p. 198. The Woodlands, Tex.: Two Sixty Press.

141. Puck T.T., Johnson R., Rasmussen S. A system for mutation measurement in mammalian cells: Fpplication to γ irradiation. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1997, 94: 1218-1223.

142. Patterson D. A Biographical Memoir. Theodore Thomas Puck. National Academy of Sciences, Copyright 2009. Washington. 25 p.

143. Puck T.T., Robert Johnson, Patricia Webb, Helen Cui, Joseph G. Valdez, and Harry Crissman. Proc Natl Acad Sci U S A. Sep 17, 2002; 99(19): 12220–12223.

144. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1958 Report to the General Assembly, New York, 1958.

145. Sherman F.G., Chase H.B. //J.Cell.Comp.Physiol. 1949. Vol. 33. P.17.

146. Кронтовский А. Центральный медицинский журнал, 1930, №4, с.233.

147. Bonnier G., Brit. J. Radiology, 1952, 25, p.180.

148. Nakao Yoshio. Action of Irradiated Cytoplasm on Untreated Chromosomes of the Silkworm. Nature,1953, № 172, pp. 625-626 (03 October 1953).

149. Duryee W.R. The Nature of Radiation Injury to Amphibian Cell Nuclei. Journal Nation Cancer Institute, Oxford, 1949, № 10 (3): pp. 735-795.

150. Harris L.A., Nature, 1952, 170, p.921.

151. Тарусов Б.Н. Основы биологического действия радиоактивных излучений. М.: Медгиз, 1954. 140 с.

152. Gray L.N. Biological actions of ionizing radiations. Progr. Biophysics and Biophys. Chem., 1951, 2, p.240; Actions of radiations on living cells. Brit. J. Radiol., 1952, 25, p.235; The energy transfer from ionizing particles to an aqueous medium and its bearning on the interpretation of radiochemical and radiobiological change. J. Cell. Compar. Physiol., 1952, 39, Suppl., 1, p. 57; The initiation and development of cellular damage by ionizing radiations. Brit. J. Radiol., 1953, 26, p.609; Some characteristics of biological damage induced by ionizing radiations. Radiation Research, 1954, 1, p.189; Cellular radiobiology. Ann. Rev. Nuclear Sci., 1956, 6, p. 353.

153. Alper T. and Howard-Flanders P. The role of oxygen in modifying the radiosensitivity of E. Coli B. Nature (L.), 1956, 178, p. 978.

154. Platzman R.L. The physical and chemical basis of mechanism in radiation biology. In Radiation Biology and Medicine, ed. W.D. Claus. Addison-Wesley Publishing Company. Reading, Mass, 1958.

155. Holthusen H. Beitrage zur Biologie der Strahlenwirkung. Untersuchungen an Ascarideneiern. Pflug. Arch. Ges. Physiol., 1921, 187, 1.

156. Risse O. Einige Bemerkungen zum Mechfnismus chemischer Röntgen reaktionen in wäβrigen Lösungen. Strahlentherapie, 1929, 34, 578.

157. Weiss J. Radiochemistry of aqueous solutions. Nature (L), 1944, 153, p. 748.

158. Семенов Н.Н. Цепные реакции. Л.: Госхимтехиздат, 1934.- 555 с.

159. Гумилев Л.Н. Этногенез и биосфера Земли. 3-ье изд., стереотипное. –Л.: Гидрометеоиздат, 1990. − 528 с.

160. Вернадский В.И. Избранные труды по истории науки// АН СССР. Ин-т истории естествознания и техники. Архив; Сост.: Бастракова М.С., Мочалов И.И., Неаполитанская В.С., Филиппова Н.В., Шаховская А.Д.; Ред. и вступ. ст. Микулинского С.Р.. М., 1981. 359 с.

161. Эйнштейн А. Сущность теории относительности. М.: Издательство иностранной литературы, 1955 - 160 с.

162. Cook E. Radiology, 1939, 32, p. 289.

163. Read J. Brit. journal radiology, 1952, 25, p. 300.

164. Корогодин В.И. Некоторые закономерности роста макроколоний после облучения дрожжевых клеток гамма-лучами радиокобальта. Биофизика, 1957, т.2 №2: сс. 178-186.

165. Корогодин В.И. Некоторые закономерности торможения первого почкования дрожжевых клеток при действии гамма-лучей радиокобальта. Биофизика, 1957, Т 2, №5, сс. 576-580.

166. Carlson J.G. // Radiation Biology / Ed. A.Hollaender. N.Y., 1954 vol.1, p.763.

167. Hollaender A. // Advances in Radiobiology / Ed. G.C.de Hevesya. Edinburg; London. 1957, p. 123.

168. Лучник Н.В. // Докл. АН СССР. 1959, т. 129, с. 1168.

169. Pratt A.W., Moos W.S., Eden M. // j. Natl. Cancer Inst., 1955, vol. 15, p. 1093.

170. Kimbal R.F., Gaither N., Wilson S.M. // Radiation Res., 1956, vol. 5, p. 485.

171. Wainwright S.D., Nevil A. // J. Bacteriol., 1956, vol. 70, p. 547.

172. Alper T., Gillies N.E. // J. Gen. Microbiol., 1958, vol. 18, p. 461.

173. Gillies N.E., Alper T. // Nature, 1959. Vol. 183, p. 237.

174. Корогодин В.И. Восстановление клеток от повреждений М.: Атомиздат, 1963.

175. Капульцевич Ю.Г., Корогодин В.И. Статистические модели пострадиационного восстановления клеток. Радиобиология, 1964, т. 4, № 3, сс.349-356. Цит. по книге Корогодин В.И. Феномен жизни. Избранные труды, т.1. М.: Наука, 2010.

176. Капульцевич Ю.Г. Количественные закономерности лучевого поражения клеток. М.: Атомиздат. 1978, 230 с.

177. Буевич Ю.А., Карабаев Э.М., Корогодин В.И. //Радиобиология, 1963, т. 3, с. 197.

178. Парибок В.П. // Защита и восстановление при лучевых повреждениях. М: Наука, 1966, с. 20.