

## Медицинский радиологический научный центр – один из основоположников фундаментальной науки – клинической радиобиологии

Саенко А.С., Петин В.Г.

ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, Обнинск

Даётся обзор оригинальных и приоритетных исследований, проведённых за 50 лет в экспериментальном секторе Медицинского радиологического научного центра и послуживших основой для формирования новой фундаментальной науки – клинической радиобиологии.

**Ключевые слова:** *ионизирующие излучения, радиобиология, восстановление клеток, хромосомные aberrации, математические модели, микродозиметрия, апоптоз, экспрессия генов, модификация радиочувствительности, радиопротекторы, гипоксические сенситизаторы, чернобыльская авария.*

За 50 лет существования Медицинского радиологического научного центра (первое название – Институт медицинской радиологии АМН СССР) учёные экспериментального сектора внесли большой вклад в формирование и развитие фундаментальных закономерностей классической радиобиологии. Многие разработки, базирующиеся на этих достижениях и демонстрирующие возможности повышения радиочувствительности опухолевых клеток в большей степени, чем нормальных, стимулировали внедрение вновь открытых закономерностей классической радиобиологии в клиническую практику. Тем самым значительно продвинулось становление новой фундаментальной дисциплины – клинической радиобиологии.

В экспериментальном секторе были продолжены пионерские работы основоположников классической радиобиологии. Разработанная при участии Н.В. Тимофеева-Ресовского ещё в довоенные годы теория попадания и мишени, приблизившая понимание механизма поражающего действия ионизирующей радиации на биологические объекты, обладала несколькими принципиальными недостатками. Во-первых, она учитывала стохастичность взаимодействия ионизирующего излучения с веществом, но игнорировала биологическую стохастичность. Во-вторых, во времена разработки этой теории практически не было известно о способности клеток восстанавливаться от радиационных повреждений, поэтому эта способность так же не принималась во внимание. Оба эти недостатка в определённой степени были учтены учёными экспериментального сектора, и их результаты обобщены в монографиях [38, 39]. Другие его обобщающие работы [37, 40] посвящены глобальным проблемам экологии: загрязнение окружающей среды, перенаселение планеты, нехватка энергетических ресурсов и др., которые он называл «Биосфера и человечество». Под этим названием в настоящее время организовано и функционирует научное общество, которое свою медаль «Биосфера и человечество» им. Н.В. Тимофеева-Ресовского по решению Учёного совета МРНЦ присуждает выдающимся российским и зарубежным учёным.

В отделе, которым руководил Н.В. Тимофеев-Ресовский, и других подразделениях впервые были начаты принципиально новые исследования, сделан ряд выдающихся научных от-

Саенко А.С.\* – зам. директора по научн. работе, профессор; Петин В.Г. – зав. отделом, профессор. ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России.

\*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (48439) 9-30-85, 7-40-39, e-mail: saenko@mrrc.obninsk.ru.

крытий и разработаны модели действия ионизирующего излучения. К ним можно отнести: открытие способности хромосом (проф. Н.В. Лучник) [17] и клеток (проф. В.И. Корогодина) [15] восстанавливаться от радиационных повреждений; математическое прогнозирование действия ионизирующей радиации на биологические объекты (член-корр. РАН Ю.М. Свирежев, проф. Ю.Г. Капульцевич) и комбинированных воздействий (проф. В.Г. Петин); обоснование механизма радиационной интерфазной гибели клеток – апоптоза – (проф. А.М. Поверенный, Н.И. Рябченко); принципа регуляции активности (экспрессии) генов с помощью белков, распознающих вторичную структуру ДНК (проф. А.М. Поверенный); теоретическое и экспериментальное обоснование возможности использования нейтронных пучков атомных реакторов для лучевой терапии онкологических больных (проф. Г.М. Обатуров) и другие.

В течение долгого времени в радиобиологии общепризнанным было мнение, что живые клетки не способны восстанавливаться от повреждений, вызываемых ионизирующими излучениями. Открытие пострадиационного восстановления клеток Владимиром Ивановичем Корогодиным было зарегистрировано официально – «Свойство клеток восстанавливаться от летальных повреждений, вызываемых ионизирующим излучением» (диплом об открытии № 115). Было установлено, что если облучённые клетки помещать на питательную среду не сразу после облучения, а выдерживать их предварительно в непитательной среде, то доля выживающих клеток возрастает. Оказалось, что восстановление клеток от радиационных повреждений происходит (хотя и в значительно меньшей степени) и после действия плотноионизирующих альфа-частиц, а способностью к восстановлению обладают только диплоидные или полиплоидные, но не гаплоидные клетки. В настоящее время, когда детально изучены многие механизмы и биохимические этапы восстановления клеток, это стало понятно: для восстановления от двуниевых разрывов ДНК, осуществляющегося рекомбинационным методом, требуется наличие неповреждённой гомологичной хромосомы. Было установлено, что выжившие после облучения диплоидные, но не гаплоидные клетки, несут в себе некоторые наследуемые субповреждения. Оказалось, что если рассеивать клетки из колоний, вырастающих из облучённых диплоидных дрожжей, то вновь образующиеся колонии не только обнаруживают эффект позднего формирования колоний, но и формируют колонии разных размеров и форм. Идея о субповреждениях была позже использована для описания и прогнозирования синергических эффектов [28]. Это явление, а также обнаруженный «каскадный мутагенез» [44], несомненно, связаны с широко изучаемым в настоящее время проявлением нестабильности генома у потомков облучённых клеток.

Второе открытие, сделанное в экспериментальном секторе, так же связано с восстановлением. Николай Викторович Лучник уже с самого начала своей деятельности создаёт новое научное направление в радиобиологии: анализ зависимости радиационного ответа от времени после облучения. Этот подход был реализован как в цитогенетических исследованиях, так и в опытах с облучёнными животными. И в том, и в другом случаях эти исследования привели к результатам, значение которых трудно переоценить. Проанализировав зависимость выхода хромосомных aberrаций в клетках проростков растений от времени, прошедшего после облучения покоящихся семян, Н.В. Лучник сделал вывод о том, что непосредственно под действием облучения в хромосомах образуются восстанавливаемые потенциальные повреждения. Надо было долго доказывать скептикам, что лучевые повреждения хромосом восстанавливаемы. И в

1983 г. было зарегистрировано открытие под № 277 «Явление репарации образующихся под действием радиации изменений хромосом высших организмов».

В связи с успехами молекулярной биологии в 60-х годах Н.В. Лучник увлёкся расшифровкой генетического кода. С помощью разработанных им статистических методов ему удалось получить информацию об общих свойствах генетического кода и найти методы для его более однозначной расшифровки [17] до постановки прямых экспериментов с использованием синтетических олигонуклеотидов с известной последовательностью оснований. Описанный в этой монографии подход был охарактеризован международным сообществом как изобретательный, остроумный, оригинальный и находчивый. Эти эпитеты можно отнести не только к методу расшифровки генетического кода, но они являются и характеристикой сущности самого Н.В. Лучника. Другим примером элегантности его работ является интерпретация закономерностей образования аберраций хромосом [18]. Было показано, что митотический цикл включает два особых периода (стадии проверки): перед синтезом ДНК (G1) и перед митозом (G2), во время которых хромосомная ДНК подвергается внутримолекулярной сверке, служащей для коррекции спонтанных генетических повреждений. Это открытие и объяснение молекулярного механизма кроссинговера сам Н.В. Лучник, при его весьма критическом отношении к самому себе, считал исключительно крупным и важным среди других своих открытий.

В работах, выполненных в экспериментальном секторе, впервые была продемонстрирована значимость процессов восстановления в проявлении ряда радиобиологических феноменов. Геннадием Фёдоровичем Палыгой [23] получены прямые доказательства связи степени и характера лучевых повреждений хромосом в растительных и животных клетках с дозой и мощностью дозы ионизирующего излучения. На растительных и животных клетках продемонстрировано, что химические радиопротекторы влияют не только на формирование первичных радиационных нарушений хромосом, но и в большей степени на темп и направленность процессов постлучевой репарации. Похожий результат о зависимости эффективности действия радиопротекторов от способности клеток к пострадиационному восстановлению был продемонстрирован для дрожжевых клеток [25]. Был сделан вывод, что присутствие радиопротекторов в момент облучения изменяет вероятность формирования первичных повреждений в одинаковой степени для клеток, способных и неспособных к репарации. Значительное же различие в эффективности модификации радиочувствительности клеток различного генотипа радиопротекторами объясняется различной способностью клеток восстанавливаться от радиационных повреждений на биохимической стадии формирования и фиксации необратимых радиационных повреждений. Кроме того, в биофизической лаборатории для дрожжевых клеток было продемонстрировано участие процессов восстановления в повышении относительной биологической эффективности (ОБЭ) действия плотноионизирующих частиц [26]. Был сделан вывод, что ОБЭ, в отличие от традиционных классических представлений, определяется не только физико-химической стадией формирования первичных радиационных повреждений, но и зависит от эффективности процессов восстановления на биохимической стадии реализации радиационных повреждений. Это было новое слово в радиобиологии плотноионизирующих излучений.

Впервые была экспериментально продемонстрирована фотореактивация клеток после действия ионизирующих излучений [20, 45-47]. С использованием гиперчувствительных к УФ свету штаммов были выявлены две главные особенности фотореактивации клеток после дей-

ствия ионизирующего излучения – увеличение фотореактивации с увеличением энергии ионизирующего излучения и объёма облучаемой суспензии. Эти данные свидетельствовали в пользу точки зрения, что фотореактивируемые повреждения при действии ионизирующего излучения индуцируются свечением Вавилова-Черенкова, излучаемого заряженными частицами, когда их скорость превышает скорость света в этой среде. Действительно, чем больше энергия электронов, чем больше их пробе – тем больше выход свечения Вавилова-Черенкова, и тем больше оказалась степень фотореактивации клеток. Аналогично – чем больше объём облучаемой суспензии, чем большая часть трека электронов проходит через облучаемую суспензию, тем больше выход свечения Вавилова-Черенкова, и тем больше оказалась степень фотореактивации клеток. Возникает вопрос – играет ли это свечение какую-либо роль в современной радиобиологии? В соответствии с количественными расчётами вклад в летальный эффект УФ-дозы, сопровождающей действие ионизирующего излучения, может достигать при некоторых условиях 50 % и более. У штаммов, способных к восстановлению, фотореактивация не обнаруживается, поскольку возникающие УФ-подобные повреждения восстанавливаются темновой репарацией с очень большой эффективностью, хотя такие повреждения, несомненно, должны возникать, как и у дефектных по репарации ДНК штаммов. Не исключено, что вызываемые излучением Вавилова-Черенкова повреждения так же участвуют в индукции реакции нормальных клеток на действие ионизирующей радиации. Но это – гипотеза для дальнейших исследований.

Учёными экспериментального сектора разработаны несколько математических моделей действия радиации на живые клетки. Согласно вероятностной модели [10] в сложной системе, которую представляют собой клетки, могут возникать с определённой вероятностью «отказы», т.е. нарушения согласованности внутриклеточных реакций или прекращения той или иной реакции. Эти «отказы» проявляются в неосуществлении клеточного деления. Клетка, вероятность успешного деления которой меньше единицы, может погибнуть без деления, после определённого числа делений, либо образовать макроколонию. Это означает, что величина поглощённой энергии в чувствительном объёме клетки (мишень) не определяет строго детерминированно гибель или выживаемость данной клетки, как в классических моделях теории попадания, а обуславливает уменьшение вероятности успешного деления, которая остаётся постоянной на протяжении большого числа клеточных генераций. Следовательно, эта модель основана на предположении, что образование колоний есть вероятностный процесс, причём вероятность успешного деления клетки определяется числом повреждений, т.е. является своеобразным синтезом принципа попадания и теории мишени с биологической стохастикой.

Геннадий Михайлович Обатуров [21] разработал модели радиобиологических эффектов на различных уровнях организации. С позиций системного подхода к радиобиологическим процессам и принципов моделирования, выдвинутых автором, проведены классификация и анализ концепций и математических моделей на молекулярном, генетическом и клеточном уровнях. Проведена оценка правдоподобности моделей по ряду критериев, предложена их экспериментальная проверка и пути дальнейших исследований. Делается вывод, что для более глубокого понимания биологических эффектов ионизирующих излучений необходимо не только детальное знание дозы и ЛПЭ, но и микрораспределение различных типов передач энергии (ионизация, возбуждение, упругие столкновения) внутри клетки и между клетками, которое зависит от стохастической структуры трека заряженных частиц и распределения удельной энергии по

клеткам. Этой проблемой продолжает заниматься в экспериментальном секторе Игорь Константинович Хвостунов. В его работе [41] представлена оригинальная биофизическая модель, позволяющая рассчитывать вероятности поглощения энергии в различных структурах ядра клетки, абсолютное значение эффективности образования первичных повреждений ДНК и их координаты в молекулах в широком диапазоне ЛПЭ воздействующего излучения. Исследования биологических эффектов совместного действия нейтронов и редкоизионизирующей радиации, проведённые под руководством Г.М. Обатурова в группе Тамары Семёновны Цыб, привели к представлению, что такое сочетанное воздействие может более эффективно действовать на злокачественные новообразования. Эти идеи сейчас воплощаются в жизнь Степаном Евгеньевичем Ульяненко, который вместе со своими сотрудниками создаёт терапевтический аппарат, позволяющий одновременно или последовательно воздействовать на опухоли нейтронами и гамма-лучами.

Феномен нейросекреции составляет основу объяснения природы нервной и гормональной регуляции биологических процессов. В монографии Анатолия Анатольевича Войткевича и Ивана Ивановича Дедова [6] представлены оригинальные данные о тонкой структуре нейросекреторной системы и о действии на неё проникающей радиации. Особое внимание уделено организации нейроваскулярных контактов в основных отделах нейрогипофиза и способам освобождения активных начал в кровь. Эти и другие приоритетные исследования И.И. Дедова послужили для его становления как учёного, карьера которого недавно достигла апогея в связи с его избранием Президентом Российской академии медицинских наук.

Государственная премия СССР была присуждена большому коллективу авторов за разработку теоретических основ радиационной гибели лимфоидных клеток и выяснение их роли в патогенезе лучевой болезни. Среди них – профессора экспериментального сектора Евгений Александрович Жербин, Александр Михайлович Поверенный и Николай Ильич Рябченко. Была так же присуждена Государственная премия за разработку и внедрение церебрального радиопротектора для профилактики первичной лучевой реакции. Среди авторов – профессор Борис Валентинович Дубовик и директор Центра Анатолий Фёдорович Цыб. Премии Ленинского комсомола за практические разработки были присуждены Анатолию Николаевичу Деденкову, Геннадию Михайловичу Ротту и Владимиру Иосифовичу Домбровскому.

Для изучения радиационных повреждений вторичной структуры ДНК разработаны методики (проф. А.М. Поверенный), позволяющие количественно определять процент деспирализованных пар оснований и нуклеотидный состав денатурированных участков ДНК. Анализ радиочувствительности ДНК, облучённой в составе клеток различных органов, показал, что она одинакова и не зависит от морфологической радиочувствительности органа. Сделан вывод, что нарушения первичной структуры ДНК приводят к нарушению вторичной структуры – появлению зон локальной денатурации, которые приводят к нарушению степени связывания белка с ДНК. Основную роль в денатурации ДНК после  $\gamma$ -облучения играют разрывы цепей ДНК, а не модифицированные основания; при УФ-облучении основную роль в появлении денатурированных участков ДНК играют тиминовые димеры.

Были получены убедительные доказательства о важнейшей роли нарушения вторичной и третичной структуры ДНК в реакции клеток на радиационное воздействие [33]. Показано, что нарушения вторичной структуры ДНК являются причиной индукции репрессированных генов.

Для этой цели использовано более 40 штаммов кишечной палочки, большинство из которых были специально сконструированы для целенаправленного выполнения этой работы. При этом параллельно был разработан и внедрён иммунохимический метод определения пиримидиновых димеров, который сравнительно просто и быстро позволяет получать информацию о скорости репарации ДНК, содержащей димеры. Сделан вывод, что биологические последствия действия радиации и радиомиметиков определяются не только нарушениями первичной структуры, но и повреждениями целостности вторичной и третичной структуры ДНК. Повреждения более высоких уровней организации молекул ДНК (хроматина), располагаясь в одних участках генома, могут приводить к нарушениям функционирования других участков генома и, тем самым, определять судьбу облучённых клеток.

Радиационно-цитогенетические исследования на культуре лимфоцитов человека нашли широкое применение в качестве методов ретроспективной биологической дозиметрии в случаях неконтролируемого облучения человека. Этот метод так же рекомендован ВОЗ в качестве тест-системы при оценке вредного влияния мутагенных факторов окружающей среды. Активно проводились систематические изучения количественных закономерностей возникновения аберраций хромосом в культуре лимфоцитов человека в зависимости от дозы и качества излучения, мощности и фракционирования дозы, стадии митотического цикла [19, 34]. На основании полученных новых результатов разработаны и предложены методы преодоления радиорезистентности клеток за счёт усиления их цитогенетической поражаемости с помощью гипертермии и некоторых химических ингибиторов репарации клетки. Продемонстрировано, что лучевое воздействие способно активировать (индуцировать) процесс восстановления, направленный на поддержание генетической стабильности клеток. Получены свидетельства о разной интенсивности процессов репарации в течение митотического цикла. Показано, что у детей и подростков, проживающих на радиоактивно загрязнённых территориях после аварии на Чернобыльской АЭС, средняя частота нестабильных и стабильных хромосомных аберраций достоверно превышает контрольный уровень. Однако, при этом не выявлено корреляции между уровнем цитогенетических нарушений и уровнем загрязнённости радионуклидами мест проживания обследуемых лиц в диапазоне от 20 до 1100 кБк/м<sup>3</sup>. Установлено, что дети, подвергшиеся внутриутробному облучению во время аварии, являются наиболее критической группой, требующей постоянного медицинского наблюдения. Профессор Александр Васильевич Севаньяев и его сотрудники в первые дни после аварии на ЧАЭС проводили в Киеве цитогенетические анализы у ликвидаторов-пожарных, облучённых в больших дозах. На основании этих анализов принимались решения о необходимости пересадки костного мозга для спасения жизни облучённых.

Анализ генных мутаций в соматических клетках человека [9] обеспечил возможность регистрации и количественной оценки небольших по размеру изменений ДНК. Исследование именно таких мутаций в клетках периферической крови доноров приобретает в последнее время всё большее значение в связи с обнаружением феномена нестабильности генома потомков облучённых клеток, который характеризуется, главным образом, небольшими по размеру изменениями ДНК. Причины облучения были разнообразны: участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, профессиональная работа на предприятиях ядерной промышленности, проживание на радиационно-загрязнённых территориях РФ. Показано (проф. Ирина Александровна Замулаева), что частота образования мутантных клеток (лимфоцитов периферической крови)

коррелирует с дозой радиационного воздействия в течение не более 4-х лет после его окончания. Тем не менее, во всех группах лиц, обследованных в отдалённые сроки после облучения в малых дозах, частота мутантных лимфоцитов статистически выше таковой в группах соответствующего возрастного контроля. Имеющиеся данные позволяют расценивать этот факт как следствие радиационно-индуцированной генетической нестабильности лимфоцитов. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли апоптоза повреждённых клеток в механизме поддержания генетической стабильности на уровне клеточных популяций. Статистически значимое увеличение показателей соматического мутагенеза в группах лиц со злокачественными и доброкачественными новообразованиями различных локализаций указывает на возможность использования методов регистрации генных мутаций для формирования групп повышенного канцерогенного риска.

Миоглобин – это железосодержащий белок мышечных клеток, который отвечает за транспорт кислорода скелетным мышцам, в том числе и миокарду (сердечной мышце). В экспериментальном секторе в процессе исследований установлена корреляция между нарушением конформационного состояния миоглобина и повышением его иммунохимической активности. Данный феномен использован при разработке высокочувствительного иммунохимического способа определения миоглобина в биологических жидкостях [30, 31]. На этой основе был предложен оригинальный метод использования определения миоглобина для диагностики острого инфаркта миокарда. Среди авторов этой основополагающей работы – директор Кардиоцентра академик Е.И. Чазов. Сотрудники нашего Центра Г.М. Ротт и В.И. Домбровский (соавторы указанных разработок) использовали этот метод для прогнозирования почечных осложнений у пострадавших при землетрясении в Спитаке, круглосуточно дежуря в институте им. Склифосовского. Этот метод может также быть использован для предсказания аналогичных осложнений при комбинированных лучевых повреждениях. Позже эти молодые учёные за разработку метода и его практическое использование получили премию Ленинского комсомола.

Разработан комплекс расчётных методов ретроспективной дозиметрии для определения индивидуальных накопленных доз облучения всего тела, красного костного мозга, щитовидной и молочной желез [36]. Разработан и внедрён новый высокочувствительный метод люминесцентной ретроспективной дозиметрии по кварцевым включениям в различные материалы. Впервые проведена успешная верификация этого метода путём международного сравнения различных методов. Достоверно установлена дозовая зависимость риска заболеваемости раком щитовидной железы у детей и подростков, находившихся в этом возрасте на загрязнённых территориях Брянской области.

Весьма плодотворной является работа по поиску новых радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики и терапии социально значимых заболеваний, в том числе и онкологических. Успешными оказались работы по созданию и применению рассасывающихся в организме препаратов с иттрием-90 для лечения злокачественных опухолей [7]. Полная регрессия опухоли наступала к 20-м суткам от начала эксперимента и рецидивы не наступали в течение 10-12 месяцев последующего наблюдения. В контрольной группе животные гибли на 20-38 сутки после инокуляции опухолевой ткани. А.Н. Деденков был среди первых молодых учёных, которые стали Лауреатами премии Ленинского комсомола в области науки за разработку и внедрение в офтальмологию (для лечения опухолей глаза) рассасывающихся радиофармпрепаратов.

Обоснован и налажен не только синтез таких препаратов, но и радиобиологическое и терапевтическое сопровождение новых радиофармпрепаратов (Валерий Григорьевич Скворцов, Валерий Фёдорович Степаненко, Василий Михайлович Петриев) [35]. Интересны материалы комплексных радиохимических, фармакокинетических и дозиметрических исследований радиофармпрепаратов на основе нативного альбумина, наноальбумина и микросфер альбумина, меченных радионуклидами йода-131, индия-111, технеция-99м, лютеция-177, рения-188, палладия-103, в зависимости от условий их получения и физико-химических характеристик [29, 35]. В экспериментальном секторе разработана технология получения и других меченых оригинальных препаратов, в частности  $^{166}\text{Ho}$ . Впервые показана возможность получения меченых микросфер альбумина путём активации стабильных изотопов в составе белковых частиц тепловыми нейтронами ( $^{152\text{m}}\text{Eu}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ). Продемонстрировано влияние предварительного гамма-облучения лабораторных животных на фармакокинетику меченых микросфер альбумина. Оригинальными методами проведена сравнительная оценка поглощённых доз внутреннего облучения органов и тканей лабораторных животных в зависимости от вида радионуклида. По результатам проведённых исследований для ряда радиофармпрепаратов подготовлены лабораторные регламенты на их синтез, опытно-промышленные регламенты для практического производства, стандарты предприятия для контроля качества препаратов, проведены доклинические и клинические испытания, получено разрешение на промышленное производство  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -микросфер альбумина, препарат зарегистрирован в реестре лекарственных средств, а также получено разрешение на его промышленное производство. Получен патент Российской Федерации на изобретение «Способ получения меченых радионуклидом микросфер». Успехи этого направления исследований иллюстрируются строительством на территории экспериментального сектора завода для промышленного производства радиофармпрепаратов.

Был получен ряд новых данных о патогенезе геморрагического синдрома при лучевой болезни; введение тромбоцитопозитиков способствовало быстрому восстановлению тромбоцитопоза [22]. Установлено, что при облучении происходит нарушение равновесия в системе плазмин-антиплазмин, нарушается функциональное состояние свертывающей и фибринолитической систем. Следует отметить, что тромбоз является второй по своему вкладу причиной смерти онкологических больных, тромбозы встречаются у 50-60 % больных. Разработаны схемы профилактики тромбозов стандартным нефракционированным гепарином, низкомолекулярным гепарином, аспирином и даже механическими способами [2-4]. По совокупности этих работ ученики профессора Виктора Петровича Балуды Л.В. Любина и И.К. Тлепшуков стали Лауреатами премии Ленинского комсомола.

Были разработаны современные представления о патогенезе, клинике и лечении комбинированных радиационных поражений (КРП) [5]. При этом учитывались характеристики поражающих факторов ядерного взрыва. Впервые сделана попытка объяснить фундаментальные взаимовлияния разнородных, возникающих одновременно или последовательно структурно-функциональных изменений при радиационно-термических, радиационно-механических и радиационно-механо-термических поражениях. Любопытны результаты, показывающие, что механические травмы могли несколько снижать эффективность последующего облучения за счёт запуска различных защитных систем организма. Были разработаны принципы организации медицинской помощи пострадавшим с КРП на этапах медицинской эвакуации, а также рекомендации по их реабилитации (проф. Анатолий Иосифович Бритун и Роберт Суренович Будагов).



Процитированные выше работы, выполненные самостоятельно или совместно с учёными других научных центров, наряду с исследованиями других сотрудников сектора [1, 8, 11, 12, 24, 32, 42, 43 и многие другие], заложили экспериментальную и теоретическую основу клинической радиобиологии. Совокупность этих работ обеспечивает на данном этапе исследований достижение максимальной избирательности поражения опухолей с минимальными последствиями в отношении нормальных тканей. Подробно в этих работах были проанализированы факторы, определяющие эффективность лучевого поражения опухолей – радиочувствительность клеток в разных фазах цикла, тканевая гипоксия, репарация радиационных повреждений, различные режимы фракционирования дозы. Детально изучены физические и химические методы повышения радиочувствительности клеток: гипертермия, гипербарическая оксигенация, гипергликемия, использование электрооакцепторных соединений.

С 60-х годов прошлого столетия в экспериментальном секторе начали проводиться исследования по радиобиологии стволовых клеток нормальных тканей, в том числе, кроветворных стволовых клеток животных (А.Г. Конопляников, О.А. Конопляникова). В 70-х годах начались первые в нашей стране радиобиологические исследования на мезенхимальных стволовых клетках человека (С.Ф. Рудакова, С.Ш. Кальсина, А.И. Колесникова, С.К. Хоптынская и др.), были получены значения ОБЭ нейтронов разных энергий при их облучении. В 1984 г. вышла первая в стране монография, посвящённая этой проблеме [13].

А.М. Поверенный и О.В. Сёмина предложили гипотезу о том, что деление кроветворных стволовых клеток и клеток иммунной системы регулируется с помощью одних и тех же механизмов, экспериментально доказали её реальность, и позже, исходя из этого принципа, создали (совместно с сотрудниками других институтов) препараты «Тимоген» и «Тимодепрессин», успешно применяющиеся в медицинской практике. В настоящее время в клиническом и экспериментальном секторах (Вадим Васильевич Южаков, Владимир Сергеевич Нестеренко) под руководством проф. А.Г. Конопляникова успешно продолжаются исследования по использованию стволовых (стромальных) мезенхимальных клеток для лечения лучевых повреждений и реабилитации больных с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями [14].

В процитированных работах большое внимание уделяется прогнозированию реакции опухолей на лучевую и лекарственную терапию, изложению принципов и разработке современных методов прогнозирования индивидуальной реакции опухолей и возможности их использования в клинической практике. Впервые исследования в этой области были обобщены в монографии ещё в 1987 г. [8]. Сейчас эта область является приоритетным и обширнейшим направлением исследований в области экспериментальной и клинической онкологии.

Большинство физических и биологических явлений нашей повседневной жизни обусловлено электромагнитными силами. Определяющая роль электромагнитной природы многих биологических процессов означает, что внешние электромагнитные излучения (ЭМИ) могут в ряде случаев выступать как источники помех, снижающих надёжность жизненных процессов человека, животных и экосистем [27]. В экспериментальном секторе в течение многих лет изучали специфические и тепловые воздействия ЭМИ. В результате многолетних исследований, проводимых в отделе исследований комбинированных воздействий, и сотрудничеству с другими отечественными и международными организациями проведена гармонизация норм радиоволновой безопасности в разных странах. Особого внимания требует изучение последствий небывалого в истории масштаба облучения головы человека в связи с широчайшим и часто необдуманным

использованием средств мобильной связи, поэтому выявление последствий многократных облучений мозга микроволнами мобильных телефонов остаётся приоритетным направлением исследований в экспериментальном секторе.

Успешные разработки по моделированию биологических процессов математиков экспериментального сектора под руководством члена-корреспондента РАМН В.К. Иванова стали особенно востребованными после аварии на ЧАЭС и привели к созданию в Центре нового Радиационно-эпидемиологического сектора, на базе которого создан и успешно функционирует Национальный радиационно-эпидемиологический регистр.

Первое поколение учёных экспериментального сектора МРНЦ РАМН не только создало уникальный центр радиобиологических исследований, но и уникальную школу научных кадров. Многие из учеников не только успешно продолжают начатые исследования, но и стали руководителями научных медицинских учреждений, международных программ и департаментов министерств. Среди них нынешние и бывшие руководители учреждений – академики РАМН: президент РАМН И.И. Дедов, вице-президент РАМН Н.П. Бочков, директора К.П. Кашкин, В.И. Иванов, Е.К. Гинтер, В.Н. Смирнов, А.В. Ткачев. Крупными подразделениями международных организаций ВОЗ и МАГАТЭ руководили профессоры Ю.С. Рябухин, В.М. Володин, Ю.Д. Скоропад и Г.Н. Сушкевич, руководителями департаментов и крупных научных программ – член-корр. РАН Ю.М. Свирежев, профессора – А.И. Бритун, Д.Б. Сапрыгин, Н.Д. Войткевич. Почти все руководители лабораторий и некоторых отделений клинического сектора: Е.М. Паршков, А.Г. Коноплянников, О.К. Курпешев, И.К. Тлепшуков, Е.Г. Кузьмина – тоже бывшие сотрудники экспериментального сектора.

В течение последних 12 лет МРНЦ (экспериментальный сектор) проводит ежегодно Международную школу по фундаментальной и прикладной радиобиологии (руководители – профессор А.С. Саенко и доктор биологических наук Г.П. Жураковская). Отличительной особенностью школы является бесплатное пребывание участников на всех мероприятиях, поэтому большую часть «школьников» составляют молодые научные сотрудники, аспиранты и студенты университетов. А лекции читают известные учёные России, Белоруссии, Украины, Японии, США, Канады.

В настоящей статье отражены далеко не все научные достижения сотрудников экспериментального сектора (например, создание ряда лекарственных препаратов, в частности, всем известного лекарства «Арбидол» (Ф.А. Трофимов, Н.Г. Цышкова)) и, по всей вероятности, дальнейшее их представление, особенно в областях, непосредственно не связанных с радиологией, следует продолжить.

Таким образом, приведённые в данном обзоре результаты показывают, что исследования учёных экспериментального сектора во многих случаях явились основополагающими для создания новой фундаментальной науки – клинической радиобиологии, опирающейся на оригинальные теоретические и экспериментальные подходы и методы, которые не только учитываются, но и практически применяются в настоящее время для определения стратегии и тактики комплексного лечения больных злокачественными опухолями.

## Литература

1. **Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С.** Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты). СПб: Прайм Еврознак, М.: Олма-Пресс, 2004. 224 с.
2. **Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И. и др.** Физиология системы гемостаза /Под ред. В.П. Балуды. М., 1995. 243 с.
3. **Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. и др.** Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика /Под ред. В.П. Балуды. М: Зеркало-М, 1999. 297 с.
4. **Балуда В.П., Балуда М.В., Тлепшуков И.К. и др.** Рак и тромбоз. Москва-Обнинск, 2001. 153 с.
5. **Балуда В.П., Бритун А.И. и др.** Патогенез и лечение комбинированных радиационно-термических поражений. М.: Медицина, 1989. 128 с.
6. **Войткевич А.А., Дедов И.И.** Ультраструктурные основы гипоталамической нейросекреции. М.: Медицина, 1972. 240 с.
7. **Деденков А.Н.** Рассасывающиеся препараты лучевого и комбинированного действия: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Обнинск, 1978. 40 с.
8. **Деденков А.Н., Пелевина И.И., Саенко А.С.** Прогнозирование реакции опухолей на лучевую и лекарственную терапию. М.: Медицина, 1987. 160 с.
9. **Замулаева И.А.** Генные мутации в соматических клетках человека *in vivo*: радиобиологические закономерности: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Обнинск, 2004. 32 с.
10. **Капультцевич Ю.Г.** Количественные закономерности лучевого поражения клеток. М.: Атомиздат, 1978. 230 с.
11. **Конопляников А.Г., Деденков А.Н., Курпешев О.К. и др.** Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных новообразований. М., 1983. 72 с.
12. **Конопляников А.Г., Успенский В.А.** Использование электроноакцепторных соединений в схемах лучевого и лекарственного лечения больных со злокачественными новообразованиями. М.: ВНИИМИ, 1988. 56 с.
13. **Конопляников А.Г.** Радиобиология стволовых клеток. М.: Энергоатомиздат, 1984. 120 с.
14. **Конопляников А.Г.** Радиобиология стволовых клеток. М.: Биоинформсервис, 2009. 172 с.
15. **Корогодин В.И.** Проблемы пострадиационного восстановления. М.: Атомиздат, 1966. 391 с.
16. **Корогодин В.И.** Феномен жизни. М.: Наука, 2010. Т. 1. 434 с.
17. **Лучник Н.В.** Биофизика цитогенетических повреждений и генетический код. Л.: Медицина, 1968. 296 с.
18. **Лучник Н.В.** Образование аберраций хромосом при облучении клеток на разных стадиях митотического цикла // Радиобиология. 1973. Т. 13, Вып 2. С. 163-177.
19. **Михайлова Г.Ф.** Анализ результатов цитогенетических исследований населения, проживающего на радиоактивно-загрязнённых территориях после Чернобыльской аварии: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Обнинск, 2007. 32 с.
20. **Мясник М.Н., Скворцов В.Г., Соколов В.А.** Фотобиологические аспекты радиационного поражения клеток. М.: Атомиздат, 1985. 151 с.
21. **Обатуров Г.М.** Биофизические модели радиобиологических эффектов. М.: Энергоатомиздат, 1987. 152 с.
22. **Ойвин И.А.** (ред.) Геморрагический синдром при острой лучевой болезни. М.: ВНИИ медицинской и медико-технической информации, 1969. 138 с.
23. **Палыга Г.Ф.** Цитологические аспекты радиационных поражений и их модификаций: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 1981. 58 с.
24. **Пелевина И.И., Саенко А.С., Готлиб В.Я. и др.** Выживаемость облучённых клеток млекопитающих и репарация ДНК. М.: Энергоатомиздат, 1985. 120 с.
25. **Петин В.Г.** Генетический контроль модификаций радиочувствительности клеток. М.: Энергоатомиздат, 1987. 208 с.

26. **Петин В.Г., Комаров В.П.** Количественное описание модификации радиочувствительности. М.: Энергоатомиздат, 1989. 192 с.
27. **Петин В.Г.** Биофизика неионизирующих физических факторов окружающей среды. Обнинск: МРНЦ РАМН, 2006. 265 с.
28. **Петин В.Г., Жураковская Г.П., Комарова Л.Н.** Радиобиологические основы синергических взаимодействий в биосфере. М.: ГЕОС, 2012. 219 с.
29. **Петриев В.М.** Фармакокинетические свойства и дозиметрические характеристики радиофармпрепаратов на основе сывороточного альбумина человека: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Обнинск, 2011. 32 с.
30. **Поверенный А.М.** (ред.) Индукторы интерферона и другие иммуномодуляторы в радиологии и онкологии. Обнинск: НИИМР АМН СССР, 1989. 127 с.
31. **Поверенный А.М.** (ред.) Определение миоглобина в биологических жидкостях. Обнинск: НИИМР АМН СССР, 1990. 102 с.
32. **Рябченко Н.И.** Радиация и ДНК. М.: Атомиздат, 1979. 191 с.
33. **Саенко А.С.** Повреждение, репарация ДНК и дерепрессия генов в облучённых клетках: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Обнинск, 1984. 35 с.
34. **Севаньякаев А.В.** Радиочувствительность хромосом лимфоцитов человека в митотическом цикле. М.: Энергоатомиздат, 1987. 160 с.
35. **Скворцов В.Г., Степаненко В.Ф., Петриев В.М. и др.** Фармакокинетические и дозиметрические характеристики нового радиофармпрепарата  $^{103}\text{Pd}$ -микросферы альбумина //Радиационная биология. Радиозкология. 2010. Т. 50, № 6. С. 703-711.
36. **Степаненко В.Ф.** Разработка и применение методов индивидуальной ретроспективной дозиметрии населения для оценки последствий крупномасштабных радиационных аварий: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Обнинск, 2009. 34 с.
37. **Тимофеев-Ресовский Н.В., Воронцов Н.Н., Яблоков А.В.** Краткий очерк теории эволюции. М.: Наука, 1977. 297 с.
38. **Тимофеев-Ресовский Н.В., Иванов В.И., Корогодин В.И.** Применение принципа попадания в радиобиологии. М.: Атомиздат, 1968. 228 с.
39. **Тимофеев-Ресовский Н.В., Савич А.В., Шальнов М.И.** Введение в молекулярную радиобиологию. М.: Медицина, 1981. 320 с.
40. **Тимофеев-Ресовский Н.В., Яблоков А.В., Глотов Н.В.** Очерк учения о популяции. М.: Наука, 1973. 278 с.
41. **Хвостунов И.К.** Роль стохастических факторов в процессе формирования первичных повреждений ДНК и хромосомных аберраций при воздействии радиации на соматические клетки млекопитающих *in vitro* и *in vivo*: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Обнинск, 2011. 34 с.
42. **Цыб А.Ф., Будагов Р.С., Замулаева И.А. и др.** Радиация и патология. М.: Высшая школа, 2005. 341 с.
43. **Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А.** Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992. 320 с.
44. **Korogodin V.I., Bliznik K.M., Kapul'tsevich Yu.G. et al.** Cascade mutagenesis: regularities and mechanisms //Proceedings of the Second International N.W. Timofeeff-Ressovsky Conference, Yerevan, 8-11 September, 2005. Dubna, JINR, 2007. V. 1, P. 419-447.
45. **Morozov I.I., Myasnik M.N.** The relationship between the phenomenon of photoreactivation in *Escherichia coli* following ionizing radiation and Cerenkov emission //Radiat. Res. 1980. V. 82, N 2. P. 336-341.
46. **Myasnik M.N., Morozov I.I.** The phenomenon of photoreactivation in bacteria *E. coli* irradiated by ionizing radiation //Int. J. Radiat. Biol. 1977. V. 31, N 1. P. 95-98.
47. **Petin V.G., Komarov V.P.** Photoreactivation of damage induced by ionizing radiation in yeast cells //Radiat. Environm. Biophys. 1985. V. 24. P. 281-286.

## Medical Radiological Research Center – the founder of basic science – medical radiobiology

Saenko A.S., Petin V.G.

Medical Radiological Research Center of the Russian Ministry of Health  
and Social Development, Obninsk

A review of the original and the priority of scientific researches in radiobiology that have been conducted in the experimental sector of the Medical Radiological Research Center during 50 years and served as the basis for the formation of a new basic science - medical radiobiology.

**Keywords:** *ionizing radiation, radiobiology, cell recovery, chromosome aberrations, mathematical models, microdosimetry, apoptosis, gene expression, modification of radiosensitivity, radioprotectors, hypoxic sensitizers, Chernobyl accident.*

---

Saenko A.S.\* – Deputy Director, Prof.; Petin V.G. – Head of Biophysical Laboratory, Prof. MRRC.

\*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (48439) 9-30-85, 7-40-39, e-mail: saenko@mrrc.obninsk.ru.