
Глава 6

Сравнительный анализ патогенетических путей развития синдрома хронической усталости и метаболического синдрома

Новые эпидемиологические данные свидетельствуют о достоверной роли ионизирующих излучений в повышении неопухоловой заболеваемости и смертности у переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки [Y. Shimizu et al., 1999; J.B. Cologne, D.L. Preston, 2000] и ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [В.А. Бузунов и соавт., 1999; В.К. Иванов и соавт., 1999; V.K. Ivanov et al., 2000]. При этом у ликвидаторов наиболее достоверно связана с дозой облучения заболеваемость психическими и эндокринными расстройствами, а также патологией нервной системы [В.К. Иванов и соавт., 1999]. Наивысший избыточный относительный риск (ERR) на дозу 1 Гр обнаружен для цереброваскулярных заболеваний: $ERR \cdot Gr^{-1} = 1,17$ при 95% доверительном интервале (0,45; 1,88) [V.K. Ivanov et al., 2000].

У ликвидаторов, облученных в малых дозах (до 0,5 Гр), так называемые ВСД и НЦД с астеноневротическим синдромом и неverifiedированным остеохондрозом позвоночника, а также этиологически неясные энцефалопатии и энцефаломиелопатии соответствуют критериям СХУ [К.Н. Логановский, 1998; К.Н. Loganovsky et al., 1999; К.Н. Loganovsky, 2000б]. При этом СХУ расценивали как лимбическую энцефалопатию, при которой вследствие комплекса «подпороговых» экзогенных воздействий развиваются нарушения основных регуляторных систем организма – нервной, эндокринной и иммунной [К.Н. Логановский, 1998; К.Н. Loganovsky, 2000а; В.Г. Бебешко и соавт., 2001].

На соответствие нейропсихиатрической патологии у ликвидаторов ряду критериев СХУ обращено внимание некоторых исследователей [J.G. Barnes, 2001; P. Flor-Henry, 2001]. При этом отмечено, что у ветеранов НАТО, участвовавших в военной операции «Буря в пустыне» в Персидском заливе, в которой применяли обедненный уран, выявлены симптомы хронической усталости [P. Flor-Henry, 2001]. Обедненный уран, слаборадиоактивный утильный продукт обогащения природного ^{235}U для получения реакторного топлива или ядерного оружия, рассматривается как возможный этиологический фактор развития «синдрома войны в заливе» или СХУ. Обедненный уран использовался в локальных войнах (Персидский залив и Балканы) в качестве бронебойных боеприпасов. Из нескольких сотен тысяч ветеранов, принимавших участие в операции «Буря в пустыне», 15–20% заболели, а около 25 000 умерли [A. Durakovich, 2001].

Комплекс гормонально-метаболических сдвигов, который регистрировали у ликвидаторов в первые 5–6 послеаварийных лет, мог стать основой развития практически всех составляющих (основных клинических признаков) МСХ и его эволюции в конкретные нозологические формы болезней [А.Н.Коваленко, 1998, 1999; Н.О. Зуева та співавт., 2000; Н.А. Зуева и соавт., 2004]. Радиобиологический стресс нельзя рассматривать как «классическую», эволюционно сформировавшуюся адекватную реакцию организма, сопровождающуюся стойкими множественными изменениями на разных уровнях его интеграции. В нашем случае, с одной стороны, следует подвергнуть сомнению биологическую целесообразность столь длительных эндокринных сдвигов, таких как гиперкортизолемиа, гиперинсулинемиа, гиперсоматотропинемиа, гиперангиотензинемиа, гипотестостеронемиа, гиперэстрадиолемиа, гипо- β -эндорфинемиа и др. С другой стороны, если их считать следствием защитно-приспособительных реакций (сразу после лучевой травмы) и компенсаторно-восстановительных процессов (в последующем), то нужно думать, что они «работают» на конечный результат, то есть на выздоровление, которое в любом случае будет неполным в смысле восстановления структуры и функции. Вместе с тем нельзя не признать, что стойкие регуляторные изменения постепенно приводят к нарушению внутри- и межсистемных связей и формированию новой системности, что, в свою очередь, модифицирует гормон-рецепторные взаимодействия и метаболизм. Иными словами, создаются предпосылки к развитию «регуляторной патологии» или так называемых «третьих состояний», которые могут стать основой для перехода в тот или иной патологический синдром. С этой точки зрения МСХ у ликвидаторов можно рассматривать как своеобразное патологическое состояние, обусловленное пострадиацион-

ным компенсаторным напряжением организма. «Напряжение компенсации» определяет степень развития патологического процесса. Поэтому мера адаптивного напряжения индивидуума может быть положена в основу донозологической диагностики этого синдрома, который предвещает последующее развитие заболеваний (инсулинонезависимого сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, и возможно, других) [А.Н. Коваленко, 1999].

Как уже отмечалось, формирование новой системности – важнейший механизм пато- и сааногенеза, который во многом связан с гено- и фенотипическими особенностями человека. Генетически обусловленная норма реакции имеет эволюционно-исторический приспособительный характер, она может не поспевать за новыми темпами изменений среды [В.П. Войтенко, 1991]. Это является важным фактором развития «болезней цивилизации», к числу которых с полным правом следует отнести и радиационную патологию, в частности СХУ и МСХ.

С учетом этих представлений и необходимости сравнительного анализа патогенетических путей развития СХУ и МСХ в течение 1990–2001 гг. в условиях клиники НЦРМ АМН Украины наблюдали за состоянием здоровья 367 ликвидаторов 1986–1987 гг., из них 352 (96%) мужчин, у которых в послеаварийные годы развилась нейросоматическая патология [А.Н. Коваленко, К.Н. Логановский, 2001]. Ни у одного из них в анамнезе не было острой лучевой болезни. Средняя поглощенная доза облучения (\pm SD) составила $0,48 \pm 0,41$ Гр. УЛПА были отобраны случайным образом и никакой систематической ошибки в связи с «тенденциозностью» по отношению к СХУ и МСХ не допускалось.

На 1-м этапе (в 1990–1995 гг.) обследовали 238 ликвидаторов; средняя поглощенная доза облучения которых составила $0,48 \pm 0,42$ Гр, а возраст на момент обследования – $41,3 \pm 9,2$ года; на 2-м этапе (в 1996–2001 гг.) – еще 129 с дозовой нагрузкой $0,47 \pm 0,4$ Гр и средним возрастом $45,9 \pm 8,4$ года. Из 367 лиц 33 были обследованы на двух этапах; их доза облучения равнялась $0,47 \pm 0,37$ Гр, а возраст на первом этапе обследования – $38,8 \pm 7,3$ и на втором $44,6 \pm 7,3$ года.

В качестве критериев диагностики СХУ использовали критерии «идиопатического СХУ», предложенные Центром по контролю за заболеваниями (США) [К. Lieb et al., 1996]: 1) наличие необъяснимой постоянной усталости, которая не исчезает после отдыха и вызывает значительное снижение профессиональной, социальной и личной активности; 2) одновременное наличие 4 и более следующих симптомов на протяжении не менее 6 мес: нарушения кратковременной памяти или концентрации внимания, вызыва-

ющие значительное снижение нормальной активности пациента; боль в горле; чувствительные шейные или подмышечные узлы; миалгия и полиартралгия без опухания или покраснения в области суставов; головная боль, которая по характеру или тяжести отличается от головной боли, испытываемой до болезни; сон, не приносящий чувства свежести и бодрости; разбитость после физической нагрузки, длящаяся более 24 ч. Диагностику СХУ проводили, основываясь на клинических критериях и исключении известных заболеваний. СХУ у ликвидаторов диагностировали в тех случаях, когда при наличии критериев СХУ у пациента были установлены следующие диагнозы: ВСД, НЦД, астеноневротический, астенодепрессивный и астенопихондрический синдромы, невращения, соматоформные расстройства и неverifiedированный остеохондроз позвоночника при отсутствии иных заболеваний.

В качестве основы диагностики МСХ служили критерии G.M. Reaven (1988), в частности: 1) нарушение толерантности к углеводам, по данным глюкозотолерантного теста (ГТТ) у лиц с нормогликемией, гиперинсулинемия натощак и/или при проведении ГТТ, отсутствие физиологического гипогликемизирующего эффекта экзогенного инсулина в ходе проведения инсулиновой пробы у лиц с нормогликемией, что может свидетельствовать о нарушении чувствительности тканей к инсулину, то есть об инсулинорезистентности [А.Н. Коваленко, 1998, 1999; Н.О. Зуева та співавт., 2000]; 2) дислиппротеинемия, главным образом гипертриглицеридемия и гипоальфахолестеринемия; 3) артериальная гипертензия; 4) ожирение по мужскому типу. Существенное значение для установления МСХ имели заболевания инсулинонезависимым сахарным диабетом, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, атеросклерозом и дисциркуляторной энцефалопатией.

На первом этапе исследования (1990–1995 гг.) СХУ диагностировали у 156 (65,5%) ликвидаторов, МСХ – у 36 (15,2%), иная нейросоматическая патология – у 46 (19,3%). Среди ликвидаторов, которым диагностирован СХУ, было больше женщин, чем среди тех, кому установлен МСХ – 13 (8,3%) и 1 (2,8%), соответственно. Возраст ликвидаторов с СХУ был значительно меньшим, чем при МСХ ($38,3 \pm 8,2$ и $48,1 \pm 7,8$; $t = -6,5$; $p < 0,001$). Дозы облучения у УЛПА с СХУ были также достоверно меньшими, чем при МСХ ($0,32 \pm 0,22$ Гр и $0,45 \pm 0,23$ Гр, $t = -2,6$; $p < 0,01$).

На втором этапе (1996–2001 гг.) СХУ диагностировали у 17 (10,5%) ликвидаторов, МСХ – у 78 (48,1%), иная нейросоматическая патология – у 67 (41,4%). Возраст ликвидаторов с СХУ также был существенно меньшим, чем при МСХ ($40,6 \pm 7,3$ и $49 \pm 8,3$, $t = -3,8$, $p < 0,001$). Дозы облучения у лик-

видаторов с СХУ были также достоверно меньшими, чем при МСХ ($0,23 \pm 0,17$ Гр и $0,49 \pm 0,17$ Гр, $t = -2,6$, $p < 0,01$).

Следовательно, по результатам обследования случайной выборки 367 ликвидаторов, госпитализированных в клинику НЦРМ, более чем за 10 лет наблюдения произошло значительное уменьшение встречаемости СХУ (от 65,5% в 1990–1995 гг. до 10,5% в 1996–2001 гг., $\chi^2 = 119,02$, $p < 0,001$) и выраженное увеличение встречаемости МСХ (соответственно, от 15% до 48,2%, $\chi^2 = 51,58$, $p < 0,001$).

Исходы СХУ оказались следующими: из 23 пациентов не выздоровел никто, у 6 (26%) СХУ имел стационарное течение, у 11 (48%) он приобрел характер МСХ, у 6 (26%) трансформировался в другую патологию. Таким образом, СХУ и МСХ можно рассматривать как этапы формирования иной нейропсихиатрической и соматической патологии, причем СХУ может трансформироваться в МСХ, но не наоборот.

Рассматривая особенности патогенеза СХУ и МСХ у пострадавших в связи с аварией на ЧАЭС нельзя не отметить, что как и при воздействии других экзо- и эндогенных триггерных факторов на организм человека оба эти патологические состояния имеют системный характер. Несмотря на существенное различие клинической картины этих синдромов, которая в научной литературе последних лет достаточно полно описана [G.P. Holmes et al., 1988; G.M., Reaven 1988; J.A. Goldstein, 1992; B.M. Hyde (Ed.), 1992; P. Pichot, 1994; Е.И. Соколова и соавт., 1997; M. Simpson et al., 1997; Ю.В. Зимин, 1998; П.М. Боднар та співавт., 2000], именно системность наблюдаемых болезненных проявлений и идентичность этиологических факторов дает основание в обоих случаях говорить об определенной общности патогенетических механизмов реализации радиобиологических и психогенных эффектов, которые в последующем расходятся по разным путям формирования патологии в зависимости от гено- и фенотипической предрасположенности (предиспозиции).

Одно из определений СХУ гласит: это полиэтиологическое нейроиммунное заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью (J.A. Goldstein, 1992). Большинство симптомов СХУ являются неврологическими, а основной из них – изнуряющая усталость имеет центральное, а не периферическое происхождение. В главе 8 отмечалось, что ЦНС поражается диффузно на разных уровнях: кора больших полушарий, лимбическая система, базальные ганглии, гипоталамус и спинной мозг [M.C. Scharpe et al., 1991]. Патогенетические гипотезы (кроме прочих) включают метаболические или иммунологические нарушения, заболевания нервной системы и нейро-эндокринную патологию [D.J. Farrar et al.,

1995; J.W. Van der Meer, 1997]. В последних работах нейро-эндокринным нарушениям отведена лидирующая роль в механизмах формирования СХУ [R.K. Goshorn, 1998]. Считают, что комбинация генетической предрасположенности и факторов окружающей среды приводит к структурно-функциональным изменениям ЦНС. Последние развиваются преимущественно в гипоталамо-гипофизарной оси, ноницептивной системе и ВНС. Подчеркивается, что именно дисфункция ЦНС вызывает иммунные нарушения, которые сами по себе не являются причиной СХУ [D.J. Clauw, G.P. Chrousos, 1997]. В большинстве исследований получены данные как о снижении базальной активности, так и гипоактивации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при данном синдроме [M.A. Demitrack, L.J. Crofford, 1998; L.V. Scott, T.G. Dinan, 1998; P. Strickland et al., 1998]. Механизм развития СХУ может быть предложен как одно из наиболее удовлетворительных объяснений «чернобыльского синдрома» (стойких полипатий), который в первые послеаварийные годы регистрировался под диагнозами «ВСД», «НЦД», «астеноневротический синдром», «соматоформные расстройства», а в ряде случаев этиологически неясных энцефаломиелопатий и энцефаломиелитов [К.Н. Логановский, 1998; K.N. Loganovsky, 2000].

Поскольку в основе СХУ лежат нарушения основных регуляторных систем организма – нервной, эндокринной и иммунной, то он представляет системное (или, скорее, полисистемное) заболевание, а не психосоматическое, соматоформное или истерическое расстройство. По сути, те же системы, как общие точки приложения этиологических факторов («триггерные места»), вовлечены в патологический процесс и при МСХ, хотя его внешние клинические проявления в значительной степени иные. Прежде всего это обусловлено тем, что индивидуальные особенности этого синдрома связаны единым и основным патогенетическим признаком – инсулинорезистентностью с последующей компенсаторной гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозе. К другим обязательным признакам МСХ относятся дислиппротеинемия, главным образом гипертриглицеридемия и гипоальфахолестеринемия, артериальная гипертензия и ожирение по мужскому типу. Следовательно, речь идет о принципиально ином регуляторно-метаболическом пути реализации действия триггерных факторов – радиационного и психогенного. В отношении СХУ лишь отдельные авторы предполагают участие в его развитии нарушения оси гормон роста – инсулиноподобные факторы роста (GR-IGF) [T.J. Allain et al., 1997], хотя повышения уровня инсулина в крови и других проявлений инсулинорезистентности при этом синдроме не отмечается. В то же время показано, что диабетогенный эффект соматотропного гормона проявляется на пострецеп-

торном уровне и вызван нарушением действия инсулина на активность гликогенсинтетазы в скелетных мышцах [J.F. Bah et al., 1990].

В противоположность нейро-эндокринным нарушениям при СХУ (снижение активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, базального уровня вазопрессина и активности ренина в плазме крови, склонность к вазодепрессивным реакциям) для МСХ, наоборот, характерно стойкое повышение активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и симпатико-адреналовой системы (увеличение в крови адренкоритикотропного гормона, кортизола, катехоламинов, соматотропного гормона) и вазоконстрикторная направленность сосудистых реакций на фоне повышенных концентраций в крови ангиотензина II, альдостерона и вазопрессина [А.Н. Коваленко, 1999]. И все же, несмотря на столь явную нетождественность многих патологических отклонений при СХУ и МСХ, у пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС можно отметить и некоторые общие черты. Во-первых, это наличие длительного оксидативного стресса, вызванного комплексным воздействием радиоэкологических и психогенных факторов аварии, который характеризуется активацией процессов свободнорадикального окисления и угнетением активности факторов антиоксидантной защиты на молекулярно-клеточном уровне [В.А. Барабой, 1990]. В частности, при облучении клеток в диапазоне малых доз на молекулярном уровне показано образование гидроксилрадикала, который окисляет различные протеины с возникновением гидропероксидов белков и опосредует перекрестные сшивки ДНК с окисленными белками. Наблюдения показали, что этот процесс идет спонтанно и не прекращается внутриклеточными антиоксидантами, а образованные таким образом сшивки с ДНК являются, вероятно, ковалентными, то есть прочными [Y. Harads et al., 1999].

Во-вторых, модификация структурно-функциональных свойств мембран, которая затрагивает их белковый и липидный компоненты. Радиоиндуцированные нарушения мембран обусловлены не только процессом неферментативного переоисления липидов, но и активацией фосфолипазы A_2 с дальнейшим эндогенным гидролизом фосфолипидов и повышением пула свободных жирных кислот [А.А. Милютин и соавт., 1993], которые из-за своей гидрофобности остаются после отщепления в липидном бислое, нарушая его упорядоченность [Т.В. Ананьева, 1998]. У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС оксидативный стресс сопровождается одновременным увеличением микровязкости мембран эритроцитов и лейкоцитов и уменьшением уровня погружения белков в их липидный матрикс. В мембранах эритроцитов регистрируется разрыхление белков и выход триптофанилов на их поверхность. Эти изменения в мембранах являются фактором

риска нарушения гормон-рецепторного взаимодействия [Н.О. Зуева, 1997]. В целом, характерным для действия малых доз облучения в биомембранах является нарушения их проницаемости, активности мембраносвязанных ферментов, регуляции синтеза ДНК и условий образования ДНК-мембранного комплекса, регуляции мембранами связывающей способности рецептирующих структур с их сигнальными молекулами, учитывая то, что ионизирующие излучения повреждают систему цАМФ и фосфодиэстеразы [Б.И. Поливода и соавт., 1990]. Нарушение функционирования рецепторного аппарата клетки тесно связано с уровнем вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ) – двух основных сигнальных систем (аденилатциклазной и полифосфоинозитидной) [В.П. Кухарь и соавт., 1992].

У ликвидаторов, облученных в дозах до 1 Гр наблюдалось повышение уровня обоих циклических нуклеотидов со снижением соотношения цАМФ/цГМФ [А.Н. Коваленко, 1997], что свидетельствует об усилении активности полифосфоинозитидной системы, и, следовательно, активации процессов восстановления или других синтетических (ростстимулирующих) процессов в клетке [Y. Nishizuka, Y. Takai, 1984]. Кроме того, в ходе репаративных процессов вследствие действия ионизирующего излучения могут индуцироваться перестройки некоторых генов, которые при других условиях не индуцируются, иными словами возникают мутации на уровне клетки, возможно с нарушением образования нормально функционирующих структур клетки (рецепторы и др.) [А.А. Ярилин, 1999]. Следовательно, развитие оксидативного стресса, который сопровождается угнетением антиоксидантной и иммунной систем с реакциями аутоагрессии, негативными сдвигами в системах нейрогуморальной регуляции, является основным фактором, вызывающим изменения мембраносвязанных структур (рецепторов, ферментов, сигнальных молекул) и нарушения их функционального состояния.

И, наконец, в-третьих, формирование представлений о том, что оба синдрома (СХУ и МСХ) вызываются нарушениями ионных каналов в клеточной мембране [A. Chaudhuri et al., 2000]. Эти представления основываются на результатах исследований функции ионных каналов при этих синдромах, которые позволили обнаружить генетически обусловленные и приобретенные каналопатии, а также объяснить определенную идентичность клинических симптомов при СХУ и МСХ и их частую флюктуацию у больных СХУ, как одну из наиболее характерных черт этого патологического состояния. В данной работе отмечено, что при СХУ возрастает потребление энергии в покое (resting energy expenditure, REE) – состояние, на которое влияет трансмембранный ионный транспорт. В литературе мы не

встретили сведений о характере потребления энергии при МСХ (повышение – норма – понижение), хотя ряд метаболических осложнений ассоциирован с абдоминальным (висцеральным) ожирением. Основные из них (сахарный диабет, дислиппротеинемия, артериальная гипертензия) связаны с инсулинорезистентностью. У страдающих МСХ, по-видимому, следует ожидать снижения потребления энергии в покое по ряду причин: 1) ввиду селективного и специфического нарушения биологического действия инсулина, которое вызывает снижение потребления глюкозы тканями (преимущественно скелетными мышцами) [Ю.В. Зимин, 1998], 2) в связи с увеличением продукции адипоцитами белка лептина, который через ЦНС регулирует потребление пищи, нарушением структурно-функциональных свойств бета-3-адренергических рецепторов и «разъединяющих» протеинов, которые содействуют стимуляции потребления энергии [A.J. Scheen, F.H. Luskx, 1999], 3) в связи с усилением активности полифосфоинозитидной системы, вследствие чего интенсифицируются процессы восстановления или другие синтетические (ростстимулирующие, анаболические) процессы в клетке, которые имеют энергосберегающие тенденции [Y. Nishizuka, Y. Takai, 1984], 4) вследствие характерных сдвигов в гормональном гомеостазе – увеличения концентрации в крови инсулина, кортизола, соматотропина, уменьшения тестостерона (если речь идет о мужчинах) [А.Н. Коваленко, 1999].

Исходя из вышеизложенного, можно считать, что СХУ и МСХ объединяет не только системный характер наблюдаемых клинических симптомов и определенное сходство отдельных из них, но и «плацдарм», где начинается цепь патологических нарушений. Это – мембраны клеток. СХУ и МСХ можно характеризовать как системные заболевания мембранного уровня (мембранозы), патогенез которых, начиная с этого уровня, по мере перехода на более высокие уровни структурной организации постепенно приобретает разную направленность.

Следовательно, СХУ и МСХ у пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, являются примерами того, как мембранная патология, возникающая под воздействием оксидативного стресса, может принципиально по-разному формироваться и проявляться на тканевом, системном и организменном уровнях в зависимости от гено- и фенотипической предрасположенности индивидуума. Поэтому в ходе дальнейших клинических исследований следует детальнее разобраться в том, кто болеет СХУ и МСХ (определить особенности гено- и фенотипов, физической, психической, вегетативной конституции, состояния нейрогуморальной регуляции метаболического гомеостаза и др.). Может оказаться, что и подходы к лечению этих

синдромов будут отличаться. Впрочем, учитывая идентичность первичного субстрата поражения – биомембраны, и, как правило, одностороннюю трансформацию СХУ в МСХ, любые средства, улучшающие структурно-функциональное состояние мембран и качество мембранозависимых процессов, станут полезными при лечении обоих патологических состояний – СХУ и МСХ.

Следует отдельно остановиться на фактах и представлениях о возможной роли нарушений функционирования ионных каналов клеточной мембраны в развитии СХУ и МСХ. Роль ионных каналов в биологических мембранах в патогенезе радиационных поражений начали изучать относительно недавно. Особое внимание ионным каналам при воздействии ионизирующего излучения уделяли в Исследовательском институте радиобиологии Вооруженных сил США (Бетесда) [S.B. Kandasamy, 1991]. Ионизирующие излучения оказывают ингибирующее действие на вольтаж-зависимые натриевые каналы головного мозга [M.J. Mullin et al., 1986]. В ряде работ показаны пострadiационные изменения систем активного ионного транспорта (Na/K) в ЦНС [А.И. Дворецкий и соавт., 1988, 1989а,б]

U. Zeidler и соавторы [1995] впервые показали радиационно-индуцированное закрытие изолированного ионного канала. Причем проводимость липидных мембран снижалась в несколько раз при действии относительно малых доз ионизирующих излучений. Инактивация каналов обусловлена свободнорадикальной пероксидацией полиенов, приводящей к дестабилизации бочкообразных структур ионных каналов.

Проводимость липидных мембран в присутствии антибиотиков-полиенов (нистатин или амфотерицин В) после облучения резко снижена. Ионные каналы представляют собой исключительно чувствительные структуры, которые могут быть инактивированы малыми дозами ионизирующих излучений (несколько сантигрей) при низкой мощности дозы. Инактивация характеризуется так называемой инвертированной зависимостью «доза-мощность дозы», при которой увеличивается эффект постоянной дозы облучения с уменьшением мощности дозы облучения. Подобно радиационно-индуцированной липидной пероксидации данный феномен можно объяснить на основе цепного радикального механизма, инициированного свободными радиакалами, образующимися при радиоллизе воды. Этот процесс (посредством пероксидации полиеновой части молекул) предположительно модифицирует гидрофобную наружную часть и дестабилизирует бочкообразные структуры ионных каналов [C. Barth et al., 1993].

S.Z. Liu и соавторы [1994] впервые показали, что воздействие малых доз ионизирующих излучений (75 мГр) стимулирует иммунологические функ-

ции посредством облегчения процессов преобразования сигналов в лимфоцитах с усилением мобилизации кальция.

Ионные каналы, в состав которых входит пептид грамицидин А, находящийся в планарной липидной мембране, являются высоко радиочувствительными. Основной эффект радиолиза заключается в расщеплении основы пептида, что приводит к немедленному закрытию открытого ионного канала [L. Kunz et al., 1995].

Активация калиевых каналов является ранним клеточным ответом на радиационно индуцированные перекисные соединения [S.S. Kuo et al., 1993]. Кроме того, мембранный вольтаж-зависимый ток K^+ играет существенную роль в радиационном мутагенезе [A.H. Saad et al., 1994].

Ионизирующие излучения в больших дозах (10 Гр) поражают кальциевые каналы [S. Yoshida, 1997]. При воздействии малых доз ионизирующих излучений (0,5 Гр) происходит увеличение внутриклеточного глутатиона, что достигается увеличением внутриклеточных ионов кальция, которые индуцируют экспрессию митохондриальной РНК для гамма-глутамилцистеин-синтетазы [K. Teshima et al., 2000]. Глутатион является основным внутриклеточным антиоксидантом и ингибитором апоптоза. Индукция транскрипции генов, участвующих в разрыве митохондрий и снижении мембранного потенциала, запускает высвобождение митохондриальных апоптозогенных факторов. Наоборот, в клетках, устойчивых к апоптозу, наблюдается высокий окислительно-восстановительный внутриклеточный потенциал, который достигается повышенным содержанием глутатиона [D.W. Voehringer, 2000].

При облучении высвобождение дофамина из стриатума регулируется L-типом вольтаж-зависимых кальциевых каналов [S.B. Kandasamy, 2000].

В литературе обсуждается вопрос о том, что повреждения ионных каналов, которые приводят к развитию СХУ и МСХ, могут быть обусловлены воздействием не только физических и химических факторов окружающей среды, но и биологическими агентами, в частности, вирусами. Поражаемость последними (вирусом герпеса, цитомегаловирусом, вирусами гепатитов В и С) у пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС резко возрастает [А.А. Чумак, 1999], что может свидетельствовать о промоторном эффекте ионизирующих излучений для этой группы инфекции. L.H. Lund-Olesen и K. Lund-Olesen [1994] высказали гипотезу о том, что СХУ/фибромиалгия вызывается вирусным повреждением кальциевых ионных каналов, что приводит к увеличению поступления ионов кальция в клетки поперечно-полосатой мускулатуры. На основании этого предположено, что антагонисты кальция могут оказаться эффективными в лечении СХУ.

А. Chaudhuri и соавторы [2000] предположили, что в основе как СХУ, так и МСХ лежит нарушение функции ионных каналов. В качестве аргументов авторы приводят данные о том, что флюктуирующая усталость кроме СХУ наблюдается также и при ряде врожденных и приобретенных каналопатий. Кроме того, СХУ может возникнуть после воздействия специфических токсинов, которые нарушают натриевые каналы. При СХУ повышается потребление энергии в покое, что связано с влиянием трансмембранного ионного транспорта.

Активация калиевых ионных каналов при МСХ повышает чувствительность к инсулину и активность липопротеин-липазы [Y. Okada et al., 2000]. На основании результатов данной работы правомочно предположить, что при МСХ существует ингибция калиевых каналов.

Представленные факты убеждают в том, что роль каналопатии (в том числе радиационной) в механизмах развития СХУ и МСХ с течением времени возрастает.

Нельзя обойти вниманием нарушения митохондриальной ДНК (мДНК), которая является чувствительной клеточной структурой к действию малых доз ионизирующего излучения и играет ключевую роль в патогенезе радиационных эффектов. мДНК представляет собой геном клеточных органелл – митохондрий, где обеспечивается автономный биосинтез белков, в том числе и ферментов, снабжающих организм энергией за счет окислительного фосфорилирования – синтеза АТФ. Синтез ДНК в митохондриях проходит независимо от синтеза ДНК ядерной, а наследование этой цитоплазматической генетической структуры – митохондриальной хромосомы – происходит в норме строго по материнской линии. Как правило, один организм обладает единой формой мДНК, т.е. одним гаплотипом, унаследованным по материнской линии. ДНК-содержащие структуры в митохондриях были выявлены в 60-х годах [S. Nass, M.K. Nass, 1963]. Митохондриальный геном человека представляет собой небольшую (16569 пар нуклеотидов) кольцевую молекулу ДНК и кодирует 13 белков – компонентов энзиматических систем окислительного фосфорилирования, гены двух рибосомальных и 22 транспортных РНК. Несмотря на компактное расположение экспрессируемых последовательностей и отсутствие интронных структур, митохондриальный геном отличается выраженной нестабильностью – скорость эволюции мДНК превышает таковую для ДНК ядерной в 10–20 раз. Высокий уровень мутагенеза мДНК объясняется отсутствием эффективных систем репарации, измененным генетическим кодом и протекающими в митохондриях окислительно-восстановительными процессами [S. Anderson et al., 1981].

мДНК подвергается атаке свободными радикалами, поскольку именно эти органеллы являются основным источником таких соединений в организме, а их ДНК особенно чувствительна к окислению. Скорость окисления ДНК в митохондриях значительно выше, чем в ядре. Особенная уязвимость мДНК обусловлена тем, что она не содержит гистоновых белков, которые связываются с ядерной ДНК и защищают ее. Кроме того, митохондриальные гены только в минимальной степени обслуживаются ферментами, «вырезающими» и заменяющими окисленные участки ДНК в клеточном ядре. Митохондриальный геном является возможной мишенью при облучении. Состояние мДНК, которая обладает высокой радиочувствительностью ввиду практического отсутствия в ней системы репарации, может рассматриваться прямым показателем как степени воздействия, так и прогноза отдаленных последствий [Н.Н. Береговская, А.В. Савич, 1989; Н.Н. Береговская и соавт., 1994]. Ионизирующие излучения вызывают делеции мДНК. При этом дозы облучения, которые необходимы для появления радиационно-индуцированных делеций мДНК, отражают радиочувствительность клеток [N. Kubota et al., 1997]. Воздействие ионизирующих излучений, приводя к повреждению мДНК, снижает на 30–90% активность ключевых энзимов митохондриального энергетического метаболизма [H.C. Chung et al., 2001].

Активация свободнорадикальных процессов составляет физико-химические основы действия ионизирующих излучений [П.П. Чаяло, Г.И. Плющ, 2001]. Возникшие в результате облучения свободные радиаклы вызывают повреждение генома и далее репродуктивную гибель клетки или апоптоз [R.K. Schmidt-Ullrich et al., 2000; P.J. Tofilon, J.R. Fike, 2000].

Воздействие ионизирующих излучений приводит к оксидативному повреждению ДНК. Индикатором оксидации ДНК является повышение концентрации 8-оксо-2-деоксигуанозина [S. Agarwal, R.S. Sohal, 1994]. После облучения в дозе 2 Гр в нейронах, гепато- и кардиомиоцитах наблюдали 10-кратное увеличение концентрации 8-оксо-2-деоксигуанозина, что свидетельствовало о выраженном радиационно-индуцированном оксидативном повреждении ДНК. Причем повреждение мДНК было значимо большим, чем ядерной ДНК (ядДНК): в гепатоцитах концентрация 8-оксо-2-деоксигуанозина в мДНК была в 6 раз выше, чем в яДНК, кардиомиоцитах – в 16 раз выше, а в нейронах – в 23 раза [M.L. Hamilton et al., 2001].

Таким образом, мДНК значительно более радиочувствительна, чем яДНК. Причем мДНК «доступна» к повреждению вне зависимости от степени пролиферативности клетки, в отличие от яДНК, которая «упакована» в клетках с низкой митотической активностью. Радиационно-индуцирован-

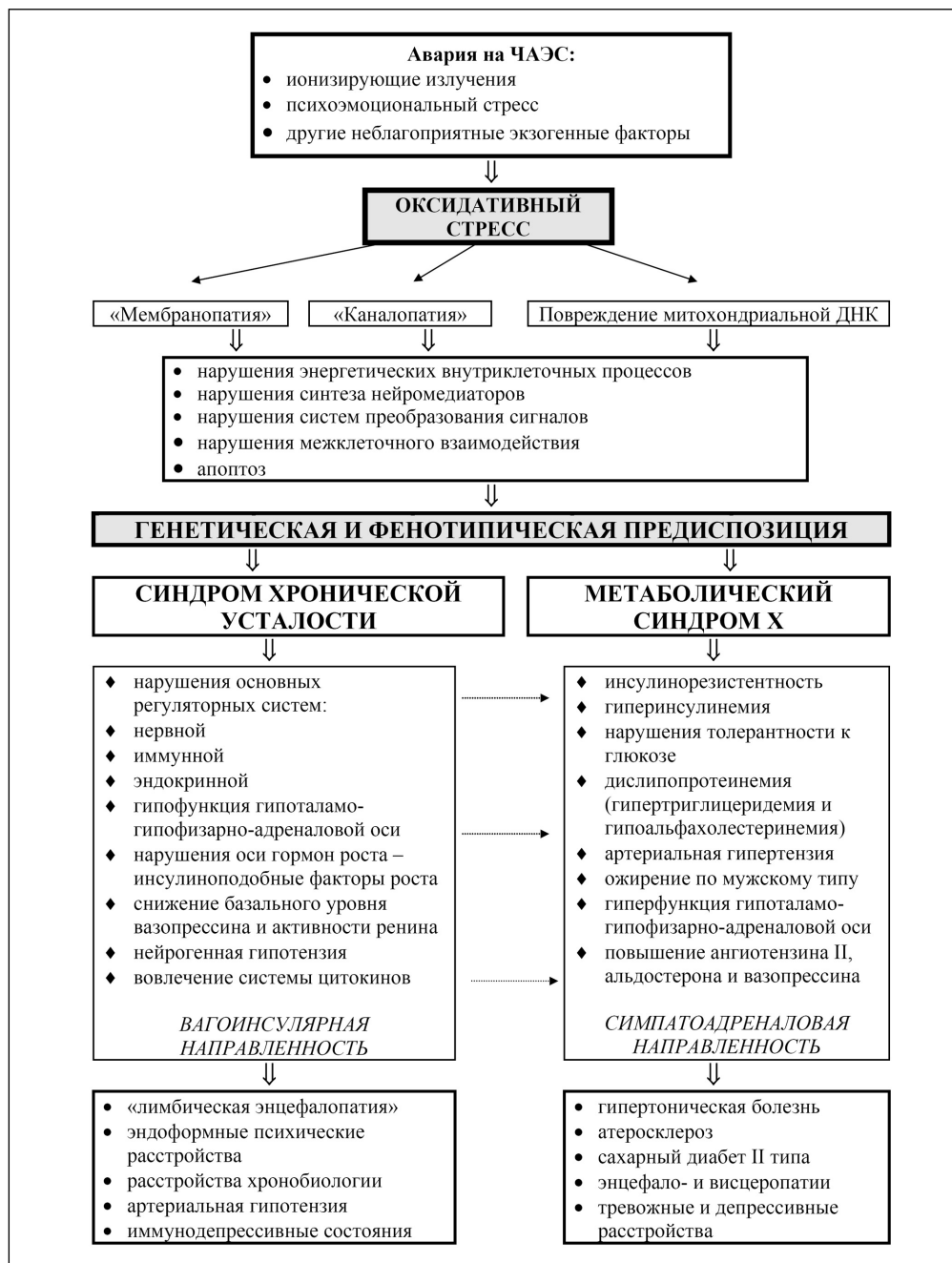


РИСУНОК 3. Схема патогенеза синдрома хронической усталости и метаболического синдрома X у пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы (Коваленко А.Н., Логановский К.Н., 2001)

ное повреждение мДНК в постмитотических тканях с низкой пролиферативной активностью может быть одним из патогенетических механизмов развития эффектов малых доз в реализации повышения нераковой заболеваемости и смертности у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы. Эти новые радиобиологические данные со всей очевидностью свидетельствуют об ограниченности основной догмы классической радиобиологии – закона J.A. Bergonie и L. Tribondeau, который гласит, что излучения тем сильнее действуют на клетки, чем сильнее выражена их пролиферативная активность, чем продолжительнее у них процесс кариокинеза и чем их морфология и функция менее дифференцирована. Однако мы не оспариваем прогрессивное историческое значение правила J.A. Bergonie и L. Tribondeau в развитии радиобиологии на ее начальных этапах.

В настоящее время показана роль нарушений в митохондриальном геноме при возникновении ряда заболеваний, которые отнесены к митохондриальной цитопатологии. По-видимому, эти нарушения оказывают существенное влияние на уровень потребления энергии в покое и при разного рода напряжениях у больных СХУ и МСХ, которые связаны с трансмембранным ионным транспортом.

При СХУ в скелетных мышцах выявили уродства митохондрий, редукцию активности митохондриальных ферментов, увеличение в 150–3000 раз частоты делеций мДНК по сравнению с нормой [L. Vecchiet et al., 1996], а также необычный паттерн делеций мДНК [С. Zhang et al., 1995].

В ряде исследований обосновывается концепция о дискоординации медиаторных процессов в структурах головного мозга, ответственных за регуляцию гипоталамических функций, при действии малых доз. Установлены серотонинергические механизмы, включающие в реакцию на облучение систему гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников и глюкокортикоидзависимые окислительно-восстановительные процессы. Показано, что после сочетанного воздействия внешнего облучения в дозе 0,5 Гр с внутрибрюшным введением ^{131}I ($6,5 \text{ мКи} \cdot \text{кг}^{-1}$) крысам на фоне относительной недостаточности функции щитовидной железы через 6 месяцев отмечалось понижение показателей тормозных процессов в теменной зоне коры, медиобазальном гипоталамусе, латеральных вестибулярных ядрах, голубом пятне и ядрах шва. Эти изменения происходили на фоне снижения активности дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот в митохондриях головного мозга и относительной недостаточности глюкокортикоидной функции коры надпочечников [М.Ю. Тайц и соавт., 1988; В.Н. Гурин и соавт., 1989]. Результаты экспериментальных исследований В.Н. Гурина и соавт. [1989] показали, что на отдаленных сроках после воздействия ионизирующих излу-

чений в небольших дозах наблюдаются нарушения медиаторных процессов в структурах головного мозга, ответственных за регуляцию гипоталамических функций. Эти нарушения происходили на фоне снижения активности дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот в митохондриях нейронов головного мозга и иных биохимических сдвигов.

В заключение следует отметить, что рассматриваемые в едином синтетическом ключе факты позволяют сделать вывод о том, что эффекты ионизирующих излучений, начинаясь на субмембранном, мембранном и постмембранном уровнях, могут со временем интегрироваться в системный и межсистемный уровень. Это, в конечном итоге, при наличии генетической предрасположенности и действии других промоторных факторов, приводит к формированию неспецифических радиационных синдромов, в частности, СХУ и МСХ. Разработанная нами совместно с К.Н. Логановским схема патогенеза СХУ и МСХ у пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы представлена на рис. 3.
