
HORMEZA – ZJAWISKO
POWSZECHNE I POWSZECHNIE
NIEZNANE

Ludwik Dobrzyński

Instytut Fizyki Doświadczalnej Uniwersytetu w Białymstoku, Lipowa 41, 15-424 Białystok oraz Instytut
Probleatów Jądrowych im. A. Sołtana, 05-400 Otwock-Świerk

HORMEZA – ZJAWISKO POWSZECHNE I POWSZECHNIE NIEZNANE

Ludwik Dobrzyński

Instytut Fizyki Doświadczalnej Uniwersytetu w Białymstoku, Lipowa 41, 15-424 Białystok oraz Instytut
Probleatów Jądrowych im. A. Sołtana, 05-400 Otwock-Świerk

SPIS TREŚCI

Streszczenie	2
1. Wstęp.....	2
2. Czym jest hormeza?.....	3
3. Hormeza, a analiza ryzyka.....	6
4. Hormeza radiacyjna	8
Podsumowanie	11
Podziękowania	11
Literatura	12

STRESZCZENIE

Hormeza jest zjawiskiem reakcji organizmu na małe dawki toksyn, a także promieniowania jonizującego. W przeciwieństwie do dość powszechnej opinii, że małe dawki powodują jedynie proporcjonalnie mniejsze zagrożenia dla zdrowia niż dawki duże, badania naukowe pokazują, że siły obronne organizmu działają w taki sposób, który pozwala na wystąpienie korzystnych dla organizmu skutków małych dawek. W niniejszym artykule przedstawiono przegląd tego zagadnienia, którego istota jest bardzo ważna m.in. w tworzeniu systemu ochrony zdrowia.

1. WSTĘP

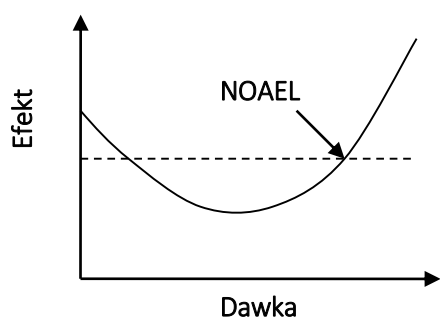
O zjawisku hormezy pisze się niewiele, choć jest, jak się można przekonać, powszechne i zrozumiałe od strony logicznej. Do niedawna było ono rozumiane jako pozytywne skutki działania małych dawek trucizn, czy promieniowania jonizującego. O ile słynne powiedzenie Paracelsusza, że to dawka czyni trucizną było znane od wieków i powszechnie akceptowane przez toksykologów, to w wypadku promieniowania jonizującego budziło ono takie zdziwienie, że stało się przedmiotem rozważań jednej z zaledwie dziewięciu „szalonych” hipotez w skądinąd uroczej książce Roberta Ehrlicha [1]. Nie jest to zaskakujące: „wszyscy wiedzą” bowiem, że promieniowanie jest zawsze szkodliwe, a obniżenie dawki tylko zmniejsza prawdopodobieństwo zachorowania – jakże więc mówić tu o dobroczynnym działaniu małych dawek? Również w wypadku klasycznych trucizn, choćby ciężkich metali, jak ołów, czy cyna, twierdzenie, że w małych dawkach mogą one wywoływać pozytywne skutki w organizmie wydaje się nie do zaakceptowania.

A jednak byli i są uczeni, którym nie brak śmiałości, aby głosić takie „herezje”. Wydawałoby się, że pierwszymi „poważnymi” propagatorami idei hormezy byli homeopaci, którzy „od zawsze” opierali swoje metody lecznicze na nadzwyczaj małych dawkach związków mających leczyć z takiej czy innej choroby. W istocie rzeczy idea homeopatii była dość wcześnie podważana, jako metoda lecznicza, a obecnie można w zasadzie uznać, że została zdyskredytowana. Sprawa ta, jak i szereg innych aspektów historycznych, które wpłynęły na zahamowanie badań z zakresu hormezy, zostały omówione szczegółowo w wielu artykułach E.Calabrese’go i współautorów [2-4]. Wielkim propagatorem idei hormezy radiacyjnej jest Z.Jaworowski [5], a na ten konkretny temat obszerne opracowanie opublikował, z inicjatywy polskiej delegacji, Komitet Naukowy Narodów Zjednoczonych ds. Skutków Promieniowania Atomowego [6]. Do dziś sprawa ta budzi wielkie emocje, nawet w łonie wspomnianego Komitetu, gdyż jednoznaczne wnioski dotyczące istnienia lub nie zjawiska hormezy powinny znaleźć swe przełożenie na przepisy związane z ochroną zdrowia, np. bezpieczeństwa radiologicznego. Ponieważ ludzkość wydaje olbrzymie sumy na ochronę przed małymi dawkami promieniowania, takimi które mogą nie szkodzić lecz raczej poprawiać stan zdrowia, rekomendowane zalecenia mają wpływ nie tylko na zdrowie społeczne, ale także na ekonomię. A jeśli chodzi o duże pieniądze, to też wokół nich działają duże emocje, nie zawsze, niestety, najczystszej natury [7], bo ktoś przecież zarabia na produkcji przyrządów do pomiaru

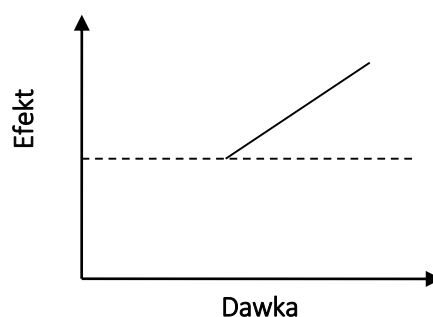
bardzo małych dawek i usuwaniu minimalnych skażeń, a ściślej mówiąc, przenoszeniu ich z jednego miejsca w drugie. Dlatego nie sugerując się opiniami głoszonymi przez środowiska dążące do utrzymania obecnych ogromnych nakładów na ochronę przed małymi dawkami, spróbujmy przypatrzeć się, czym jest zjawisko hormezy budzące tak silne kontrowersje.

2. CZYM JEST HORMEZA?

Zgodnie z definicją Calabresego i Baldwin [8], hormeza jest zjawiskiem dualnej reakcji układu na dawkę, polegającym na stymulacji organizmu w zakresie małych dawek (np. promieniowania) i hamowania jego funkcji życiowych w obszarze dużych dawek. Taką reakcją opisuje krzywa typu U (rys.1), gdy myślimy o takich zjawiskach, jak śmiertelność, czy zapadalność na choroby (np.nowotworowe). Krzywa przerywana na rysunku podaje reakcję organizmu nie poddanego działaniu rozpatrywanych dawek, a więc reakcją, które obserwujemy w grupach kontrolnych. Gdyby efektem dawki był np. wzrost, czy długożyciowość organizmu, krzywa ta, zamiast minimum, wykazywałaby maksimum. W obu wypadkach wyraźnie należy jednak podkreślić, że opisywana reakcja jest zasadniczo odmienna od reakcji progowej, tj. reakcji zaczynającej się dopiero powyżej pewnej minimalnej dawki (rys.2).



Rys.1



Rys.2

W literaturze można znaleźć liczne przykłady reakcji organizmu wg. pierwszego, jak i drugiego scenariusza, natomiast charakterystyczną rzeczą jest, że w stosunku do wyników kontrolnych maksymalny efekt stymulacyjny jest z reguły niewielki – do ok. 60% poziomu grupy kontrolnej, a więc biorąc pod uwagę, że efekty jako takie są niewielkie, ich pomiar z odpowiednią wiarygodnością statystyczną musi być trudny. Jeśli dołączymy do tego fakt, że sprawdzenie drugiego scenariusza wymaga przeprowadzenia uciążliwych pomiarów także w funkcji czasu, widać, że podjęcie takich badań stanowi dla badacza nie lada wyzwanie. Właśnie te dwie przyczyny powodują, że liczba prac spełniających kryteria niezbędne do interpretacji ich wyników, jako wskazujących na istnienie lub

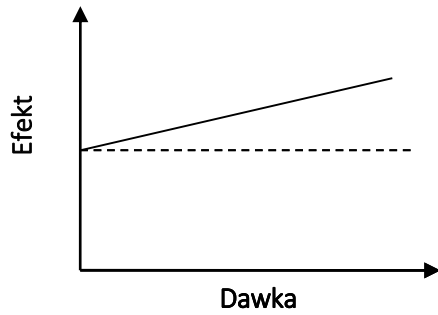
nie hormezy, stanowi w toksykologii zaledwie 1-2% prac poświęconych problemowi małych dawek [4].

Oddzielnym problemem jest ustalenie obszaru dawek, w którym obserwuje się efekty hormetyczne. Na rys.1 obszar ten ograniczony jest punktami przecięcia linii ciągłej z linią przerywaną. Punkt z prawej strony oznacza w zasadzie dawkę, poniżej której nie obserwuje się negatywnych skutków jej działania (NOAEL – ang. *No Observed Adverse Effect Level*).

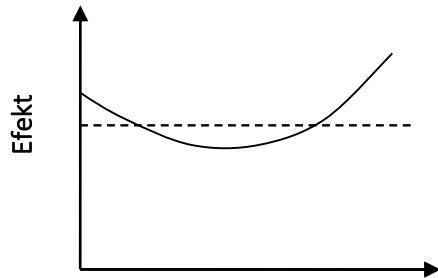
To, co dzieje się poniżej lewego punktu przecięcia (rys.1) jest w znacznej mierze spekulacją, gdyż ta najniższa dawka, dająca zerowe skutki, stanowi z reguły 5 -10% i tak stosunkowo niskiej dawki NOAEL. Zdobycie rzetelnych informacji w tym obszarze jest bardzo trudne i rzadkie w literaturze, stąd też w cytowanych pracach Calabresego i in. raczej zakłada się, że poniżej tej dolnej dawki nie obserwuje się skutków jej działania.

Kolejnym, ważnym parametrem opisującym reakcję hormetyczną jest czas, gdyż każda reakcja organizmu wymaga czasu. Można tu sobie wyobrazić dwa scenariusze: pierwszy, gdy reakcją na małe dawki jest natychmiastowe stymulowanie organizmu do podjęcia obrony i drugi, gdy zaburzenie równowagi wywołuje stopniowo reakcję obronną, a organizm mobilizuje swe siły obronne w pewnym nadmiarze, jakby w przewidywaniu większego zagrożenia niż jest. Ten drugi scenariusz ilustruje schematycznie rys.3 (wg. pracy [2]). W obu wypadkach mówimy często, że mamy do czynienia z reakcją adaptacyjną do stresu.

Liczne przykłady efektów hermetycznych, podane choćby na rys.4 w pracy [2], a także rozpatrzone w cytowanej pracy dane literaturowe jednoznacznie wskazują, że mamy do czynienia z efektami powtarzalnymi, a wnioskiem z właściwie przeprowadzonych badań jest, że efekty te są raczej regułą niż wyjątkiem. Zachowania hormetyczne są także znacznie częściej spotykane niż zachowania, w których występuje wyraźny próg przedstawiony na rys.2. W tej sytuacji należy się poważnie zastanowić nad uwzględnieniem efektu hormezy w działaniach profilaktycznych - w tym również w ochronie radiologicznej.

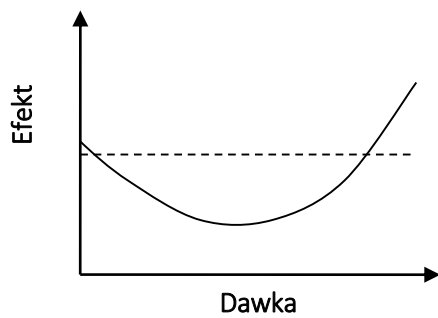


Początkowo organizm odczuwa negatywne skutki dawki, tym większe, im dawka jest większa. Linia przerywana odnosi się do stanu równowagi (homeostazy)



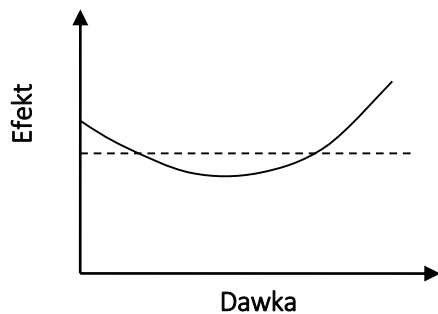
W następnej kolejności organizm zaczyna kompensować ujemne skutki, a w obszarze małych dawek pojawia się efekt stymulacyjny. Niekorzystne skutki w obszarze najmniejszych dawek są jedynie spekulacją.

Dawka



CZAS

Efekt kompensacyjny osiąga swe maksimum w obszarze małych dawek. W obszarze dużych dawek organizm nie jest w stanie usunąć uszkodzeń



W dalszej kolejności organizm wraca do stanu równowagi

Rys.3 Rozwijanie się efektu hormetycznego w kolejnych fazach (czas rośnie od góry do dołu)

3. HORMEZA, A ANALIZA RYZYKA

Trudność podstawowa, to ta, że dawka NOAEL zależy od bardzo wielu parametrów i od rodzaju rozpatrywanego zagrożenia, tak więc jakiegokolwiek przyjmie się rozwiązanie (np. w ochronie radiologicznej), zawsze znajdą się tacy, którzy będą podważali jego zasadność. Przede wszystkim jednak, już samo przyjęcie istnienia efektów hormetycznych za punkt wyjścia do analizy ryzyka, ustawia badania w tym zakresie na właściwym poziomie, tj. zgodnym z obecnym stanem wiedzy. Nie jest bowiem możliwą rzeczą ustalenie właściwych relacji pomiędzy dawką a efektem, jeśli z góry założy się, że reakcja organizmu powinna być liniową lub progową funkcją dawki, a takie założenia, niestety, są często przyjmowane w analizie danych. Dalszą konsekwencją przyjęcia hormezy jako podstawy do podejmowania działań, jest konieczność wnikliwego rozpatrzenia tego, co dzieje się po dostarczeniu dawki do organizmu, a więc zbadanie czasowej ewolucji działania dawki. Wreszcie, jest sprawą decyzji o charakterze strategicznym, czy w ocenie ryzyka weźmie się pod uwagę tylko śmiertelność, czy też zapadalność na określoną chorobę. Bez względu na szczegółowe rozwiązania jest sprawą oczywistą, że przyjęcie hormezy za punkt wyjścia w ocenie ryzyka będzie miało doniosłe konsekwencje dla ustalenia optymalnych standardów ochrony ludności przed dawkami toksyn czy promieniowania, i to bez względu, czy będziemy mieli do czynienia z działaniami rakotwórczymi, czy innymi. Kluczową bowiem informacją, jaką niesie efekt hormezy jest fakt, że po pierwsze efekty szkodliwe pojawiają się dopiero po przekroczeniu pewnej dawki (NOAEL), a po drugie, że poniżej tej dawki mogą mieć miejsce efekty dobroczynne.

Calabrese i Cook [9] proponują osiem kryteriów wyboru modelu służącego do ilościowej oceny ryzyka związanego z substancjami rakotwórczymi i innymi. Model taki powinien być w oczywisty sposób zgodny z naszą wiedzą biologiczną i biochemiczną, weryfikowalny, stosować się do cech istotnych z punktu widzenia oceny ryzyka, wreszcie pozwalać na oceny zarówno skutków dla organizmu negatywnych, jak i pozytywnych. Dopiero taki model może być stosowany do oceny skutków przyjęcia danych wyników jako podstawy do decyzji w skali makrospołecznej.

Jak się wydaje, najmniej dyskusyjną, co bynajmniej nie oznacza – łatwą, sprawą jest ocena dawki NOAEL. Dawka ta powinna być wybrana jako największa z dawek nie powodujących efektów szkodliwych, przy założeniu najczulszego modelu działania dawek. Ponieważ efekty działania szkodliwych substancji testowane są z reguły na zwierzętach, więc jest kwestią decyzji ocena w jakim stopniu wrażliwość człowieka może być ewentualnie mniejsza lub większa. W cytowanej pracy [9], Calabrese i Cook przyjmują, że człowiek jest dziesięciokrotnie bardziej podatny na działanie toksyn niż przeciętne zwierzę. Ponieważ pomiędzy ludźmi mogą występować znaczne różnice osobnicze, wprowadza się dodatkowy czynnik 10, który miałby uwzględnić te różnice i w stosunku do średnich wyników dawek NOAEL uzyskanych na zwierzętach proponuje się dawkę 100-krotnie mniejszą dla grup ludzkich o najwyższym stopniu ryzyka. Propozycje te dotyczą czynników nie-rakotwórczych. W wypadku czynników rakotwórczych, dla których dotychczasowe standardy (przynajmniej amerykańskie) zakładają liniową zależność ryzyka od dawki (wg tzw. hipotezy liniowej bezprogowej LNT – od ang. *Linear No-Threshold*), uwzględnienie hormezy prowadzi *de facto* do uznania istnienia progu dawki, powyżej której pojawia się ryzyko zachorowania na raka. Autorzy proponują, aby próg wyznaczony dla zwierząt został jako reguła stukrotnie zmniejszony w ocenie ryzyka zachorowania ludzi. Uzasadnieniem takiego podejścia jest przekonanie, że w tym wypadku różnorodność reakcji osobniczej wśród ludzi jest relatywnie większa. W wypadku grup wysokiego ryzyka sugeruje się zmniejszenie dawki progowej jeszcze dziesięciokrotnie, a więc w sumie 1000-krotnie w stosunku do

NOAEL dla zwierząt. Można oczekiwać, że tak mała wartość dawki będzie w istocie niższa niż dawka NOAEL charakterystyczna dla grup wysokiego ryzyka, a więc będzie w obszarze hormetycznym.

Nie wdając się w dyskusję na temat prawidłowości administracyjnie wybranych czynników 10 (czemu nie osiem lub 15?), jako charakteryzujących przechodzenie od jednej do drugiej grupy ryzyka, warto zauważyć, że istotne przesłanie, które niesie praca Calabresego i Cooka jest takie, że jeśli ustawimy poprzeczkę wysoko, a więc przyjmiemy jako standard poziom ryzyka odpowiadający grupom wysokiego ryzyka, wówczas szczególnie grupa niskiego ryzyka będzie narażona bardziej niż to niezbędne (patrz rys.1: nadmierne obniżenie dawki może spowodować efekty mniej korzystne dla organizmu, a więc nadmierna ochrona może dla tej grupy okazać się w efekcie w jakimś sensie szkodliwa). Uwzględnienie efektów hormezy prowadzi do wniosku, że obecne standardy ochrony są przesadzone o niebagatelnie duży czynnik rzędu 100.

Bardzo podobnie wygląda sytuacja w ocenie ryzyka związanego z promieniowaniem jonizującym. W obszernym wspólnym raporcie Paryskiej Akademii Nauk i Narodowej Akademii Medycznej z marca 2005 r. [10] podkreśla się m.in., że nie istnieją przekonujące dane, które wskazywałyby na efekty rakotwórcze przy jednorazowych dawkach poniżej 100 mSv zarówno dla dzieci, jak dorosłych. Raport ten wskazuje także na bardzo istotne uchybienia popełnione w tzw. raporcie BEIR VII z dnia 29 czerwca 2005, będącym wynikiem prac amerykańskiej National Academy of Sciences (NAS), który rekomenduje hipotezę liniową bezprogową jako podstawę oceny ryzyka w obszarze małych i bardzo małych dawek. O wątpliwej wartości tej hipotezy miałem okazję pisać wcześniej [11], a cytowane tu prace Calabresego i in. przynoszą znaczącą liczbę danych potwierdzających, że hormeza radiacyjna jest równie powszechna, jak ta związana z działaniem toksyn.

Nie próbując posługiwać się argumentami z dziedziny etyki [12] chciałbym jednak zwrócić uwagę na istotną pracę Axelrod i in. [13], w której idea hormezy jest podważana na gruncie argumentów natury ekologicznej. Podstawowy zarzut, jaki wysuwają autorzy tej pracy jest taki, że dane, na których opierają się Calabrese i in. nie dają się uogólniać, a różnorodność organizmów wraz z ich zwyczajami żywieniowymi nie pozwala – w oparciu o dzisiejsze dane - na ogólną ocenę podatności tych organizmów na choroby. Oczywiście mają oni rację, gdy mówią, iż obok dawki bardzo istotnym parametrem jest także moc dawki. To wie każdy, kto choć raz zetknął się z ochroną radiologiczną. Mają też rację, że zwyczaje żywieniowe zwierząt, ich wiek i ogólny stan zdrowia mają wpływ na końcowy wynik. Natomiast trudno zgodzić się z wnioskiem, że z tego wynika, iż dotychczasowe wyniki wskazujące na efekty hormetyczne są dziełem przypadku. Cytowane w pracach [2-4, 6, 10] dane literaturowe jednoznacznie pokazują na prawdziwość efektu hormezy. Również wysuwany przez Axelrod i in. argument, że w rzeczywistym świecie człowiek jest poddany działaniom mieszaniny różnych substancji i w ocenie ryzyka należy brać pod uwagę właśnie takie mieszaniny, nie ma większego sensu, jako zarzut, gdyż jest to zupełnie oczywiste i w niczym nie przeczy wnioskowi [9]. Wreszcie, oskarżenie, że idea hormezy nie opiera się na uniwersalnie przyjętych zasadach jest po prostu tylko świadectwem tego, że autorzy nie chcą przyjąć do wiadomości wyników prac, które mówią coś innego. W swoim komentarzu [14] do krytyki Axelrod i in., Calabrese podkreśla, że *“hormezę widzi nie jedna grupa uczonych, ale setki wiodących uczonych, którzy publikują niezależnie swe dane w czasopismach o wysokim prestiżu, korzystając z różnych modeli, procesów i czynników chorobotwórczych”*. Idea hormezy jest silnie osadzona w kontekście biologii ewolucyjnej i dlatego też powinna być traktowana serio.

4. HORMEZA RADIACYJNA

Problem hormezy radiacyjnej doczekał się stosunkowo wcześniej pierwszych opracowań w postaci monografii [15-17] i obszernego raportu UNSCEAR [6]. Ze względu na społeczną, podwyższoną wrażliwość na skutki promieniowania jonizującego, przyjęcie do wiadomości, że efekty hormetyczne są możliwe, było i jest szczególnie trudne, natomiast przyjęcie hipotezy liniowej bezprogowej (LNT), choć naukowo nieuzasadnionej, nie nastrocza trudności i zawsze można głosić, że jeśli przyjmie się ją za podstawę do zaleceń ochrony radiologicznej, to się co najwyżej przesadzi, ale przynajmniej nie zaszkodzi! Otóż sprawa nie jest wcale taka prosta, gdyż, po pierwsze, koszt ochrony radiologicznej jest przy dzisiejszych zaleceniach ogromny: jak się ocenia, dzięki obecnemu systemowi ochrony radiologicznej koszt jednego, hipotetycznie (!) uratowanego życia, wynosi w USA ok. 2,5 miliarda dolarów. Po drugie, jeśli efekt hormezy występuje, to nadmierna ochrona jest w rzeczywistości nawet szkodliwa z punktu widzenia zdrowia.

Obecne zalecenia głoszą, że ludność nie narażona zawodowo nie powinna otrzymywać rocznie dawki większej niż 1 mSv. Oznacza to, mniej więcej, 40% średniej dawki promieniowania naturalnego otrzymywanej od natury (z promieniowania kosmicznego, promieniowania nuklidów w skorupie ziemskiej i nuklidów znajdujących się w naszych ciałach) przez przeciętnego obywatela świata. Jeśli jednak uświadomimy sobie, że na kuli ziemskiej zmiany poziomu promieniowania potrafią osiągać ponad 100-krotną wartość średniego promieniowania naturalnego, wynoszącego ok. 2,5 mSv rocznie, można zapytać, czym uzasadniona jest tak restryktywnie niska dawka 1 mSv, jako dawka dopuszczalna? W końcu, jak się okazuje, ludność żyjąca na obszarach o podwyższonym nawet znacznie poziomie promieniowania nie choruje ani częściej, ani bardziej dotkliwie niż ludność pozostałych, „normalnych” terenów. Ewidentnie działa w naszych organizmach ten sam wysoce rozwinięty układ obronny, nastawiony na zapobieganie i reperacje uszkodzeń wywołanych przez czynniki wewnętrzne i zewnętrzne, w tym promieniowanie jonizujące. Zanim przejdziemy do uzasadnienia tej tezy należy wspomnieć, że zalecenia ochrony radiologicznej, wynikające z przyjęcia LNT, biorą się z oceny ryzyka śmiertelnego zachorowania na raka, a ta z kolei oparta jest na wynikach badań ofiar bombardowań Hiroszimy i Nagasaki. Problem polega jednak na tym, że teza o proporcjonalności skutków do dawki daje się dobrze obronić w obszarze stosunkowo wysokich dawek (co istotne - przyjętych jednorazowo!), natomiast w obszarze niskich dawek, powiedzmy poniżej 200 mSv materiał ten staje się statystycznie mało wiarygodny. W tej sytuacji problem działania małych dawek należy rozpatrywać w kontekście innych wyników badań (ich część przedstawiałem w [11]), a także wiedzy z zakresu biologii molekularnej.

Przede wszystkim należy sobie uświadomić, że nasze DNA jest permanentnie uszkodzane przez agresywne tlenki, głównie wolne rodniki), powstające w naszych organizmach w trakcie przemian metabolicznych, także dzięki działaniu toksyn przedostających się do nas z otoczenia, wreszcie także w sytuacji braku pewnych składników odżywczych, które działają jako przeciwutleniacze. Można oceniać, że dziennie w ok. 10^{14} komórkach naszych ciał następuje około 10^9 uszkodzeń wskutek ww. naturalnych procesów. [18]. Uszkodzenia te obejmują uszkodzenia zarówno pojedynczej, jak obu spiral DNA. Gdyby nie siły obronne organizmu i jego umiejętności likwidacji szkód, nie byłibyśmy w stanie przeżyć tak silnego ataku. Rzeczywiście, jak się ocenia, ostatecznie pozostaje w naszych komórkach dziennie ok. 1 mutacji. Te same oceny, przeprowadzone dla dawki 1 mSv/rok, wykazują [18], że efekty pochodzące od takiego poziomu promieniowania są ostatecznie ok. 10^6 razy mniejsze, tak więc nawet stukrotne podwyższenie rocznej dawki nie daje jeszcze efektu

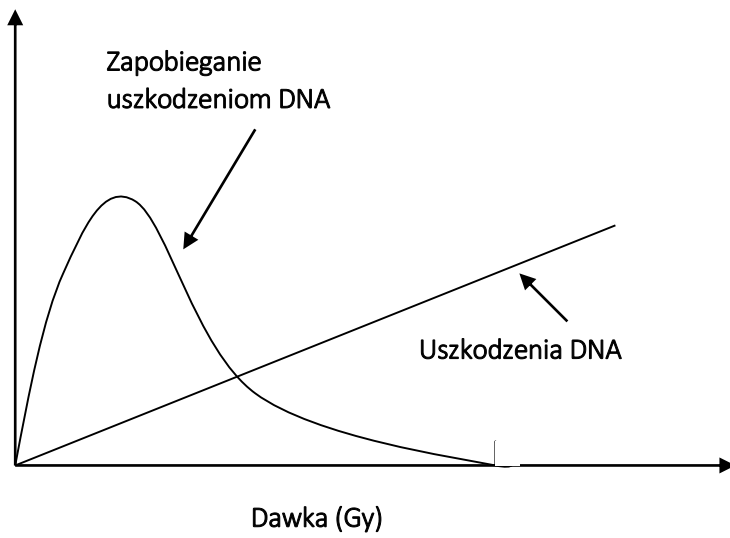
porównywalnego z efektami naturalnego metabolizmu. Rzetelna dyskusja dotycząca zasad ochrony radiologicznej musi zatem uwzględniać tę sytuację. W cytowanej pracy Pollycove'a i Feinendegena autorzy udowadniają, że promieniowanie jonizujące wywołuje w obszarze małych dawek dwa efekty: z jednej strony uszkodzenia DNA, z drugiej zaś - stymulację układu fizjologicznego, który skądinąd czuwa nad reperowaniem i usuwaniem uszkodzeń powstałych w procesach metabolizmu. Procesy te schematycznie ujmuje rys.4 (wg. pracy [19]). Sygnalizacja uszkodzeń rozpoczyna się wcześniej, bo już przy dawkach rzędu kilku mGy i wzrasta do maksimum przy 0,1-0,2 Gy¹ (mówimy o dawkach dostarczanych jednorazowo!), ale wobec tego, że jednocześnie występuje wzrost tempa uszkodzeń optymalne sytuacje z punktu widzenia efektów hormetycznych występują przy niższych dawkach. Przy dawkach przekraczających ok. 0,5-0,6 Gy układ zapobiegania uszkodzeniom przestaje działać, a jedynym bodaj efektem obronnym pozostaje apoptoza, tj. samobójcza śmierć uszkodzonej komórki. Uwzględnienie obu efektów przedstawionych na rys. 3 prowadzi do wystąpienia hormezy, rys.4. Jest rzeczą ciekawą, że taki system działania układu immunologicznego powoduje, że ten, w wyniku pobudzenia, redukuje przede wszystkim bez porównania większe skutki uszkodzeń DNA spowodowanych czynnikami innymi niż promieniowanie jonizujące.

Przedstawiony w pracach [18, 19] mechanizm reakcji organizmu na promieniowanie jonizujące jest całkowicie spójny z opisem dualnej natury obrony organizmu przed działaniem agresywnych substancji, przedstawionym w cytowanych wcześniej pracach Calabresego i in. Jest natomiast sprawą interesującą [20], że w zależności od rodzaju uszkodzeń jądra komórkowego, aktywują się różne zespoły genów, tj. w wypadku małych dawek promieniowania jonizującego działa inny zespół genów niż w wypadku działania dużych dawek.

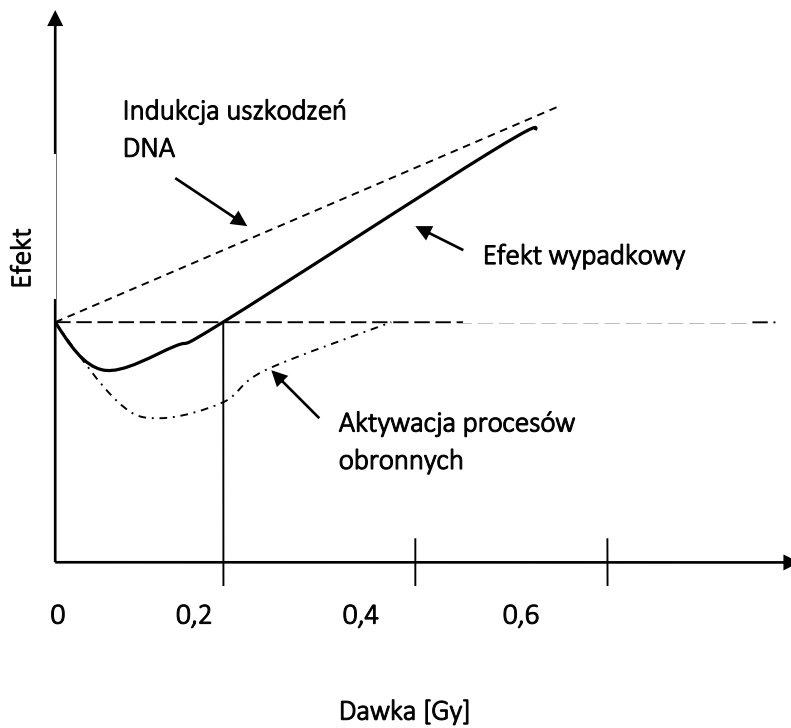
Wspomniany już wspólny Raport Francuskiej Akademii Nauk i Narodowej Akademii Medycznej [10] w pełni potwierdza taki sposób widzenia działania naszych organizmów w obliczu zagrożenia promieniowaniem jonizującym. Raport wykorzystuje dostępne dane z zakresu działania komórki, a także wyniki badań na zwierzętach. Istnienie efektów hormetycznych dzięki mobilizacji organizmu do likwidacji uszkodzeń komórkowych (niekoniecznie zresztą spowodowanych promieniowaniem jonizującym) potwierdzają również prowadzone, jak dotąd eksperymentalnie, terapie raka przy wykorzystaniu małych dawek promieniowania jonizującego na całe ciało lub na pół ciała. Przeżywalność pacjentów w zaawansowanym stadium białaczki wynosiła po czterech latach od terapii małymi dawkami na całe ciało 74% , podczas gdy pacjenci poddani jedynie chemioterapii przeżywali w 52% [21]. Jeszcze lepsze wyniki uzyskali w leczeniu białaczki Sakamoto i in. [22], którzy oprócz chemioterapii stosowali naświetlania całego lub połowy ciała małymi dawkami. Po dziewięciu latach przeżywalność ich pacjentów była na poziomie 84% i nie wykazywała tendencji malejącej, podczas, gdy wynosiła ona tylko 50% u pacjentów nie poddanych działaniu małych dawek. Podobny wynik, tyle że na poziomie komórkowym, pokazujący, że wstępne naświetlanie małymi dawkami może uodpornić system na późniejsze działanie dużych dawek, został pokazany w pracy [23]. Ważnym wnioskiem z prac idących w tym kierunku jest, że układy zapobiegania i reperacji

¹ Autorzy cytowanej pracy posługują się grejami [Gy], tj. jednostkami dawki pochłoniętej, a nie siewertami [Sv], tj. jednostkami dawki efektywnej, uwzględniającej efekty biologiczne. W wypadku promieniowania gamma obie jednostki są identyczne.

uszkodzeń, uruchomione w wyniku działania małych dawek, przeciwdziałają wywołaniu i propagowaniu się uszkodzeń nie wywołanych promieniowaniem.



Rys.4



Rys.5

PODSUMOWANIE

Przedstawiony wyżej opis problemu hormezy jest zaledwie „liźnięciem” tematu – w cytowanych pracach można znaleźć olbrzymią liczbę odniesień do oryginalnych badań, które wskazują, że hormeza, w tym hormeza radiacyjna jest zjawiskiem powszechnym. Jest rzeczą oczywistą, że pomijanie tego faktu musi prowadzić do nadmiernych kosztów ochrony, która de facto może być nawet częściowo szkodliwa. Jak wielkie są to koszty w wypadku promieniowania jonizującego można przeczytać w pracy [24] a także w eseju Inhabera [25]. Są to, jak wspomniałem, sumy ogromne. Mimo argumentów opartych na rzetelnych badaniach naukowych, świat wciąż wydaje się nie gotowy na przyjęcie do wiadomości, że obecne normy ochrony są z reguły przesadzone. Powodują one wysokie koszty, które są niczym nie uzasadnionym trwonieniem środków, które przydałyby się na profilaktykę i leczenie rzeczywistych, a nie hipotetycznych przypadków. Nie bez znaczenia jest też fakt, że błędne przekonanie, że nawet minimalne dawki mogą wywołać negatywne skutki, wywołują w społeczeństwach strach, który może prowadzić do zaburzeń chorobowych, czego jesteśmy świadkami m.in. na Ukrainie i Białorusi, gdzie milion albo dwa miliony osób choruje na choroby o podłożu psycho-somatycznym w wyniku stresu poczarnobylskiego. Strach przed rzekomymi ujemnymi skutkami promieniowania prowadzi do błędnych decyzji, jak np. do powstrzymywania się od badań profilaktycznych w medycynie czy do niechęci nie tylko do planów budowy elektrowni jądrowych, ale nawet do rzetelnego zapoznania się z wiedzą niezbędną do wyrobienia sobie zrównoważonego zdania na ten temat. Niestety, wciąż istnieją silne grupy nacisku wykorzystujące obawy społeczeństwa do swoich celów. Straszyć jest łatwiej niż wyjaśniać - strach jest medialny, można na nim zarobić, a przede wszystkim z reguły przeważa nad rozsądkiem. Zdobycie wiedzy wymaga natomiast sporego wysiłku i dlatego mam raczej nikłą nadzieję na jakąś znaczącą poprawę sytuacji w tej materii.

PODZIĘKOWANIA

Autor serdecznie dziękuje prof. dr hab. Zbigniewowi Jaworowskiemu, doc.dr hab. Andrzejowi Strupczewskiemu, także mgr Ewie Droste i mgr Wojciechowi Trojanowskiemu za uwagi krytyczne i pomoc w ostatecznej redakcji tekstu.

LITERATURA

1. Robert Ehrlich, *Nine Crazy Ideas In Science* Princeton University Press, 2001
2. E.J.Calabrese, „Paradigm lost, paradigm found: the re-emergence of hormesis as a fundamental dose response model In the toxicological sciences”, *Environmental Pollution* (2005)
3. E.J.Calabrese, „Historical Blunders: How Toxicology Got the Dose-Response Relationship Half Right”, *Cellular and Molecular Biology* 51 (2005) 643-654
4. E.J.Calabrese, R.Blain, „The occurrence of hormetic dose response in the toxicological literature, the hormesis database: an overview”, *Toxicology and Applied Pharmacology* 202 (2005) 289-301]
5. Z.Jaworowski, „Radiation folly” w *Environment and Health. Myths and Realities*, K.Okonski and J.Morris, Eds., Int. Policy Press (2003) 68-86
6. *Sources and Effects of Ionizing Radiation*, Raport Komitetu Naukowego Narodów Zjednoczonych ds Skutków Promieniowania Atomowego - UNSCEAR , United Nations (1994)
7. Z.Jaworowski, „Radiation Risk and ethics”, *Physics Today* 52(9) (1999) 24-29
8. E.J.Calabrese, L.A.Baldwin, “Defining hormesis”, *Human Ex. Toxicol.* 21 (2002) 91-97
9. E.J.Calabrese, R.R.Cook, “Hormesis: how it could affect the risk assessment process”, *Human&Exper, Toxicol.* 24 (2005) 265-270
10. M.Tubiana, A.Aurengo, „Dose-effect relationship and estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation”, *I.J.L.R.* 2 (2005) 134-151]
11. L.Dobrzyński, „Biologiczne skutki promieniowania jonizującego”, *Postępy Techniki Jądrowej* 44 (2001) 14-29
12. Z.Jaworowski, “Radiation Risk and Ethics”, *Physics Today*, September (1999) 24-29
13. D.Axelrod, K.Burns, D.Davis, N.von Larebeke, „”Hormesis” - An Inappropriate Extrapolation from the Specific to the Universal”, *Int. J. Occup. Environ. Health* 10 (2004) 335-339
14. J. Calabrese, „Hormesis – Basic, Generalizable, Central to Toxicology and a Metod to Improve the Risk-assesment Process”, *Int. J. Occup. Environ. Health* 10 (2004) 466-467
15. T.D.Luckey, *Ionising Radiation and Hormesis*, CRC Press, Boca Raton, FL (1980)
16. T.D.Luckey, *Radiation Hormesis*, CRC Press, Inc., Boca Raton,FL. (1991),
17. S.Kondo, *Health Effects of Low-Level Radiation*, Kinki University Press, Osaka, Japa (1993)
18. M.Pollycove, L.E.Feinendegen, „Radiation-induced versus endogenous DNA damage: possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage”, *Human&Experimental Toxicology* 22 (2003) 290-306

19. L.E.Feinendegen, V.P.Bond, C.A.Sondhaus, „The dual response to low-dose irradiation: induction vs. Prevention of DNA damage”, w *Biological Effects of Low Dose Radiation*, T.Yamada et al. Eds, Elsevier Science B.V. (2000), 3-16
20. S.A.Amundson, K.T. Do, L. Vinikoor i in., „Stress specific signatures: expression profiling of p53 wild-type and null human cells”, *Oncogene* 24 (2005) 4572-4579
21. N.C.Choi, A.R.Timothy, S.D. Kaufman, R.W.Carey, A.C.Aisenberg, „Low dose fractionated whole body irradiation in the treatment of advanced non-Hodgkin’s lymphoma”, *Cancer* 43 (1979) 1636-1642
22. K.Sakamoto, M.Myogin, Y.Hosoi „Fundamental and clinical studies on cancer control with total or upper half body irradiation”, *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 16 (1997) 161-175
23. K.Suzuki, S.Kodama, M.Watanabe, “Suppressive effect of low-dose preirradiation on genetic instability induced by X-rays in normal human embryonic cells”, *Radiat. Res.* 150 (1998) 656-662
24. R.L.Dixon, J.E.Gray, B.R.Archer, D.J.Simpkin, „Modern Radiation Protection Standards: Their Evolution from Science to Philosophy”, *J. Rad. Prot. Dosimetry* 115 (2004) 16-22
25. H. Inhaber, “Are we paying Too Much to Reduce Radiological Risk?”, *Nuclear News* 43(10) (2000) 33-35