# СВЕРХМАЛЫЕ ДОЗЫ — БОЛЬШАЯ ЗАГАДКА ПРИРОДЫ

*В нашем журнале уже рассказывалось об эффектах сверхмалых доз (смотри подборку материалов в «ЭиЖ» 2 '99, где рассказывалось о сенсационных результатах в этой области исследований, которые пока с большим трудом укладываются в рамки представлений современных наук о строении вещества). Однако с учетом важности этого направления, самым непосредственным образом связанного с изучением необыкновенных свойств обыкновенной воды, с учетом того, что в последнее время в средствах массовой информации все чаще появляются сообщения о «чудесах», творимых теми или иными конкретными веществами в сверхмалых или гомеопатических дозах, мы решили в номере, посвященном в основном «водной» тематике, предоставить слово одному из ведущих специалистов в этой области, дабы, как говорится, отделить «зерна» от «плевел» и дать максимально точную картину действительно необычного явления, заслуживающего самого пристального внимания представителей разных наук.*

**Об авторе:
Елена Борисовна Бурлакова, доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии, заместитель директора, заведующая лабораторией Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля (ИБХФ РАН).**

Мнение, высказанное знаменитым французским математиком Ж. Адамаром, что любая система (как изучаемая экспериментально, так и модельная) может считаться корректной (правомерной в научном смысле, имеющей «право» на рассмотрение), если более сильному воздействию соответствует и более значительный отклик, господствует в науке очень давно. Однако жизнь показала, что этот фундаментальный принцип нарушается в природе гораздо чаще, чем можно было предположить, и слабые воздействия играют наиважнейшую роль в так называемых бифуркационных переходах систем в новое состояние. Во время таких переходов резко возрастает роль флуктуаций, от которых зависит, в какое из множества возможных состояний перейдет система.
Похоже, что эти рассуждения имеют непосредственное отношение к действию самых различных физических и химических факторов в сверхмалых дозах, как в естественных условиях, так и в техногенной среде. Эти воздействия, как представляется сегодня, меняют не только силу существовавших в исходной системе связей, но и их иерархию и картину распределения.
При таких воздействиях, как показано далее, не работают системы адаптации, поскольку организм способен приспосабливаться лишь к «привычным» воздействиям, лежащим в обычном диапазоне интенсивностей, а это означает, что нарушается управление внутренними и внешними регуляторами, меняются соотношение положительных и отрицательных обратных связей, отношения между популяциями и, в конечном итоге, процессы гомеостаза и развития. Постоянное влияние этих факторов или долгая «память» системы об их воздействиях способствуют тому, что эти слабые воздействия могут сыграть решающую роль именно при прохождении всей системой критических точек бифуркации. Эти взаимодействия могут в конечном итоге играть решающую роль и в судьбе такой глобальной системы, как биосфера.
Но прежде чем делать выводы, рассмотрим имеющиеся факты.

**История вопроса**

В 1983 г., изучая влияние антиоксидантов на электрическую активность изолированного нейрона виноградной улитки, в ИБХФ получили неожиданный результат. Первоначальная доза препарата (10–3 М) была для нейрона не только активной, но и довольно токсичной, поэтому концентрацию раствора решили снизить. Ко всеобщему удивлению, доза в 10 тыс. раз ниже первоначальной оказалась не только менее токсичной, но и более эффективной. Ее дальнейшее уменьшение лишь усиливало эффект, он достигал максимума при 10–15 М, а затем ослаблялся и при 10–17 М пропадал. Похожие результаты наблюдали позже в макромолекулах, клетках, органах, тканях, организмах и даже популяциях при воздействии на них противоопухолевых, антиметастатических, радиозащитных и нейротропных препаратов, ингибиторов и стимуляторов роста, гормонов, адаптогенов, иммуномодуляторов, детоксикантов, антиоксидантов, а также различных физических факторов — ионизирующего излучения и т. п. Выяснилось, что это не особенность какого-то препарата или биологического объекта, а новый тип взаимодействия любых биологических объектов со сверхмалыми дозами (СМД) биологически активных веществ (БАВ). Каждое из них может обладать специфическими мишенями, с которыми оно непосредственно взаимодействует, механизмом, определяющим это взаимодействие и его усиление в определенных условиях, особенностями метаболизма, однако в СМД они демонстрируют общие закономерности. Поскольку исследователей изучаемых объектов и факторов, активных в СМД, становится все больше, имеет смысл проанализировать этот феномен подробнее.
Прежде всего, необходимо уточнить, что такое СМД. Это дозы, эффективность которых необъяснима с современных позиций и требует разработки новых механизмов. По мнению ряда исследователей, разделяемому и автором, граница СМД определяется числом молекул БАВ на клетку. В одном моле вещества около 6·1023 молекул, а число клеток в любом многоклеточном организме (например, животного) по порядку величины составляет примерно 1010, так что при введении БАВ в организм в дозах 10–12–10–13 М на одну клетку приходится от 10 до одной (!) молекулы БАВ. Поэтому СМД отвечают концентрации 10-12 М и ниже. Для физических же факторов пока нет общего количественного определения. Так, для ионизирующего излучения Международное агентство по атомной энергии считает малыми дозы до 250 мГр (25 Р), а малыми мощностями — 1,5 мГр/мин и ниже. Однако такое определение не пригодно для радиоустойчивых организмов (бактерии, простейшие эукариоты) или растительных клеток. Поэтому в радиобиологии малыми часто называют такие дозы радиации, для которых эффект меняет знак (например, подавление клеточного роста сменяется стимулированием).

**Особенности воздействия малых доз**a

Из наших результатов и литературных данных следует, что СМД БАВ и физические факторы низкой интенсивности сходным образом влияют на метаболизм как по формальным признакам (зависимость «доза — эффект»), так и по проявляемым свойствам. Это может объясняться их воздействием на одни и те же мишени (например, клеточные и субклеточные мембраны) или особенностями протекания вызванных ими реакций.
Характерные черты таких воздействий:
1. Немонотонная, нелинейная (полимодальная) зависимость «доза — эффект». Как правило, максимумы активности наблюдаются в определенных интервалах доз и разделены своего рода «мертвой зоной», где система практически нечувствительна к воздействиям. (Видимо, из-за этого активность СМД не отмечалась прежде, поскольку, достигнув «мертвой зоны» и убедившись в отсутствии эффекта, исследователи не видели смысла в дальнейшем уменьшении дозы и прекращали эксперименты.)
2. Изменение (обычно увеличение) чувствительности объекта к разнообразным факторам: как внутренним, так и внешним, как той же (что и воздействие в СМД), так и другой природы.
3. Эффект наблюдается даже «на фоне» воздействия значительно больших доз.
4. «Знак» (направленность) эффекта зависит от тех характеристик, которыми объект обладал до того, как подвергся воздействию.
5. Свойства БАВ с уменьшением концентрации меняются, в частности, при сохранении активности лекарственных препаратов исчезают побочные эффекты от их применения.
6. Для физических факторов (например, облучения) эффект усиливается с понижением интенсивности воздействия в определенных пределах.
Чувствительность биологических объектов к действию разнообразных факторов в «обычных» дозах и в СМД меняется очень сильно. Например, удавалось добиться синергизма (многократного усиления) действия двух противоопухолевых препаратов, вводя один из них в СМД. Результирующая активность гербицидов также повышалась, если хотя бы один из них применяли в СМД.
Примерами зависимости «знака» эффекта от начальных характеристик биологических объектов могут служить разное влияние антиоксидантов на потенциалы изолированных нейронов (высокий — понижают, низкий — повышают) или на свойства мембран эритроцитов, а также воздействие радиации на активность ферментов.
Изменение свойств БАВ с уменьшением концентрации (в частности, ослабление побочных эффектов) хорошо видно на примере феназепама — весьма популярного транквилизатора. В обычных дозах феназепам наряду с транквилизирующим действием вызывает сонливость, мышечную слабость, головокружение и тошноту, поэтому его рекомендуют принимать на ночь. В СМД он остается эффективным успокаивающим средством, но полностью лишается нежелательных дополнительных свойств. В результате получен патент на использование феназепама в СМД как дневного транквилизатора.

**Биологическое действие малых доз радиации**

В последние годы однозначно доказано, что облучение даже в самых малых дозах вызывает многочисленные изменения в клетках. В своих исследованиях мы облучали мышей, используя гамма-источник Cs137. Обнаружен рост эффекта при малых дозах. Величина максимума и соответствующая ему доза зависят от специфики объекта и мощности источника, но общая тенденция налицо: при уменьшении интенсивности облучения максимум достигается при меньших дозах. При самых малых дозах облучения крайне низкой интенсивности отмечено изменение структуры ДНК и клеточных мембран. Изменения, произошедшие в результате облучения, сохранялись в течение длительного времени после его прекращения.
Очень важно, что в результате облучения меняется чувствительность (как отдельных макромолекул и клеток, так и организма в целом) к дополнительным воздействиям (как той же, так и иной природы). В наших опытах обнаружилось, что у облученных мышей эритроциты разрушались быстрее, менялись чувствительность центральной нервной системы и реакция клеток на различные воздействия, в том числе на повторное облучение.
Вид зависимости «доза — эффект», как считают некоторые исследователи (автор принадлежит к их числу), связан с тем, что дозы, вызывающие повреждения в биологических объектах и приводящие в действие системы их восстановления, весьма разнятся. Пока эти системы не действуют в полной мере, эффект нарастает с увеличением дозы, затем — уменьшается, когда процессы восстановления в системе активизируются, может даже изменить «знак», и вновь нарастает с увеличением дозы, когда повреждения превалируют над восстановлением.
В целом же реакция организма на облучение зависит от дозы, мощности и времени облучения.

**Ферменты и дозы**

Опыты, в которых исследовалось влияние СМД БАВ на активность ферментов, проводились как с изолированными ферментами, так и в клетках или организмах. На изолированный фермент (протеинкиназу-С), выделенный из сердца животных, действовали антиоксидантом токоферолом, в обычных дозах (10–4–10–5 М) подавляющим активность фермента.
Мы исследовали значительно более широкий диапазон концентраций (10–18–10–5 М). Оказалось, что токоферол подавляет активность фермента в интервалах 10–16–10–12 М и 10–4–10–5 М, а в промежутке почти не влияет на нее.
В другой серии экспериментов, выполненных сотрудниками Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, изучалось действие препарата изобруфена на активность фермента простагландинсинтазы. Обнаружилось, что в концентрациях 10–11–10–14 М он повышает активность фермента, а в концентрации 10–6 М заметно уменьшает ее. Правда, в СМД изобруфен действовал только на клетки и не оказывал никакого влияния на изолированный фермент. Максимальный эффект наблюдался при концентрации 10–12 М. Интересно, что в диапазоне 10–9–10–6 М, т. е. при переходе от стимуляции к подавлению, эффект пропадал — это была «мертвая зона».
Все эти результаты не объяснимы в классической биохимии. Похоже, для БАВ в дозах 10–11–10–18 М необходимо пересмотреть механизмы действия на ферменты, например, учитывая возможность изменения структуры воды.

*Примеры зависимостей "доза - эффект" для разных объектов.*

**Возможные механизмы действия**

Чтобы понять, как СМД БАВ влияют на биологические объекты, надо прежде всего выяснить, как их молекулы взаимодействуют с клетками-мишенями. При концентрациях 10–15 М и ниже неприменим закон действующих масс (основа химической кинетики) и теряет смысл само понятие «концентрация». Определяющими становятся флуктуации, особенно для биологических структур размером 102–103 А.
По мнению известного российского биофизика Л.А. Блюменфельда, механизм действия СМД на клеточном и субклеточном уровнях представляет собой параметрический резонанс, т. е. совпадение временных параметров запускаемых действующим веществом внутриклеточных процессов и характерного времени взаимодействия этого вещества с клеткой-мишенью. Сравниваются характерные времена подхода (путем диффузии) к поверхности клеточной мембраны (1), время протекания реакции на поверхности и в объеме мембраны (2) и время возникновения клеточной реакции (3) . При высоких концентрациях БАВ, когда время (1) мало, а сами взаимодействия происходят часто, клеточный фермент (рецептор) находится в состоянии, характеризуемом малой активностью. При очень малых концентрациях, когда время взаимодействия (2) весьма велико, почти весь фермент (рецептор) остается в исходном равновесном состоянии, в котором его активность также оказывается невысокой. И только для доз, при которых время взаимодействия БАВ со своей мишенью (2) и временные параметры запускаемых им внутриклеточных процессов (3) совпадают, можно ожидать повышения активности. Расчеты показывают, что ее пик приходится на дозы от 10–11до10–15 М.
Но имеют право на жизнь и другие объяснения парадоксов СМД. В частности, может рассматриваться «игра», в которой фермент (рецептор) может содержать несколько центров с разной активностью. При низких дозах БАВ его молекулы «предпочитают» более активный центр. С ростом дозы в «игру» вступает второй центр. Он взаимодействует с первым так, что все молекулы, связанные с первым центром, покидают его. Во всяком случае, подобным образом объясняют сложную реакцию обонятельного рецептора на изменение дозы субстрата.
Главное же в действии СМД — как влияют молекулы БАВ на мишени. Как взаимодействует БАВ с белком или липидом мембраны, если молекул БАВ в 106–109 раз меньше, чем молекул белка?
Есть две точки зрения. Согласно первой, сходство зависимостей «доза — эффект», изменение чувствительности биологических объектов к разным факторам (внутренним и внешним) свидетельствуют лишь о внешнем сходстве явлений. В каждом случае существует свой механизм. Сторонники другой (в том числе, автор), не отрицая специфики конкретных реакций, настаивают на общем характере отклика биологических объектов на СМД БАВ, на системном изменении метаболизма под их влиянием.
В первую очередь возникает желание объяснить наблюдаемые закономерности влиянием СМД на структурные характеристики воды. Выводы многочисленных (главным образом, теоретических) исследований роли структуры воды в ее биологической активности можно разделить на две группы. К первой относятся заключения о том, что долгоживущие структурные кластеры присутствуют в самой воде изначально или индуцируются вводимыми БАВ. По мнению других исследователей, СМД не порождают новые стабильные структуры в воде, а лишь влияют на ее взаимодействие с биополимерами (клеточными мембранами и др.), меняя, таким образом, их активность.

**Внимание: структура воды!**

В ряде работ выделены возможные типы иерархических структур связанной воды, совпадающих с морфологическими структурами, наиболее часто встречающимися в живой природе, и способствующих образованию пространственных структур в биологических объектах, подвергающихся воздействию СМД БАВ. При этом непосредственное взаимодействие лигандов с биологическими мишенями может смениться их взаимодействием по направленным водородным связям, напоминающим по форме спирали. Иными словами, СМД БАВ воздействуют на своеобразный каркас из спиралей связанной воды.
Интересные результаты получены при изучении люминесценции дистиллированной воды. Ее спектр возбуждения имеет максимумы при 280 и 310 нм, спектр излучения — при 360 и 410 нм. Интенсивность люминесценции зависит от времени хранения воды, а также от малых примесей, подчас обладающих собственной люминесценцией. Судя по спектрам люминесценции, структура воды только через несколько суток после приготовления растворов становится равновесной. Ее изменение в течение этого времени может быть монотонным или колебательным. Интенсивность люминесценции оказалась чувствительной к действию слабых электромагнитных полей. Реакция водных растворов на внешнее поле зависит от состояния раствора в момент включения поля и максимальна, когда система далека от равновесия.
По мнению автора, структура воды и водных растворов — основной объект воздействия СМД БАВ и слабых полей. В свою очередь, ее изменение меняет свойства биологических мембран, а стало быть, и активность клеток.
Некоторые исследователи вообще полагают, что вода — единая структура (наподобие кристалла), и при растворении любого вещества в ней возникают своеобразные «дефекты», которые долго сохраняются в растворах сколь угодно малой концентрации. Другие специалисты основным звеном механизма воздействия СМД считают гидратацию белков и изменение водно-белковых взаимодействий, меняющее структуру белков и их активность. По мнению третьих, при воздействии на биологические объекты в растворах БАВ или электромагнитными полями в воде возникают активные формы кислорода, и именно они оказывают такое влияние.
Итак, существует много моделей, пытающихся объяснить реакцию биологических объектов на СМД БАВ изменением структуры воды. Однако экспериментальных доказательств пока недостаточно (главное же в этих доказательствах — убедиться в том, что структурные кластеры в растворах сколь угодно малой концентрации могут сохраняться достаточно долго).
Сейчас наступило время активного изучения структуры воды и ее роли в объяснении эффектов СМД. Определенные надежды связаны с исследованием веществ, близких по структуре и одинаково активных в «нормальных» дозах (10–5–10–4 М), но ведущих себя по-разному в СМД. Квантово-химический анализ этих веществ позволяет обнаружить различие между ними, но имеет ли оно определяющее значение в эффектах СМД, можно ли его связать с особенностями влияния этих веществ на структуру воды — еще не ясно.

**Применение эффекта малых доз**

В специальной литературе уже появляются сообщения о лекарственных веществах в СМД, которые разрешены для медицинского применения (адгелон) или переданы на утверждение в Фармакологический комитет (феназепам в СМД).
О преимуществах таких лекарств кратко говорилось выше. Особенно нужны они онкологам. Не секрет, что основная проблема химиотерапии злокачественных новообразований — токсичность противоопухолевых препаратов. Поэтому подлинной революцией в химиотерапии стало бы создание средств, «избирательно» действующих на опухоль и не повреждающих другие органы и ткани.
Исследования показали, что цитостатики, в частности адриамицин в СМД (10–10–10–20 М), обладают противоопухолевой активностью, близкой к той, что характерна для этих препаратов в обычных терапевтических дозах (10–2–10–3 М). В перспективе — клинические испытания адриамицина в СМД при лечении рака. Есть также данные об антиметастатическом действии ряда лекарственных препаратов в СМД.
Таким образом, уже сегодня можно говорить о применении результатов этих исследований. Что же касается механизмов действия СМД, то над этой загадкой природы ученым еще предстоит поломать голову.

**Влияние СМД на биосферу**

Биосфера — это гигантская многомерная нелинейная система. С точки зрения экологии, особенно важно знать, как влияют на биосферу различные возмущающие факторы, насколько она стабильна, как приспосабливается к этим воздействиям, возвращаясь в свое исходное состояние квазиравновесия.
В 1970-х годах в Академии наук СССР под руководством академика Н.Н. Моисеева началось систематическое изучение биосферы как единой комплексной системы. В компьютерных модельных экспериментах анализировались квазиравновесные состояния, которыми могло бы завершиться крупномасштабное воздействие человека на биосферу, в частности война с применением атомного оружия.
Было установлено, что если интенсивность воздействия достигает некоторого порога (энергия воздействия порядка 2–3 тыс. Мт тротилового эквивалента), биосфера уже не возвращается в исходное состояние. Менялись циркуляция атмосферы, структура океанических течений, распределение осадков и температуры, а значит — и биота. По выводам группы ученых, представивших первые количественные оценки подобного катаклизма, получившего название «ядерной зимы», биота если и сохранится, то в весьма обедненном виде и, вполне возможно, — без человека.
Однако, как справедливо подчеркивает один из авторов концепции «ядерной зимы» Н.Н. Моисеев, подобная качественная перестройка биосферы возможна не только в результате ядерной войны. Переход в новое качественное состояние возможен и за счет незначительных, но постоянно действующих возмущений, что особенно важно и особенно опасно, ибо на начальных этапах он незаметен. Таким образом, биосфера может адаптироваться к самым разнообразным внешним и внутренним стимулам средней силы, пока они не достигают порога, при котором адаптация уже невозможна. В то же время низкоинтенсивные, но длительно действующие факторы, не запуская адаптационные механизмы, могут активно влиять на состояние биосферы через бифуркационные процессы. В какое состояние перейдет при этом система, будет зависеть от громадного количества слабых взаимосвязанных изменений, которые мы пока не в силах по-настоящему учитывать.
Большие последствия малых доз заставляют пересмотреть многие привычные представления и требуют новых подходов. Но прежде всего — самого серьезного отношения. Малым дозам необходимо большое внимание.

**Список использованной литературы**:

Журнал "Экология и жизнь". Статья Е.Б. Бурлаковой.