

ISSN 0869-8031

Том 64, Номер 6

Ноябрь – Декабрь 2024



РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ РАДИОЭКОЛОГИЯ



СОДЕРЖАНИЕ

Том 64, номер 6, 2024

Радиационная биофизика

К вопросу о потенциальной роли первичной радиационной токсемии в патогенезе лучевого поражения организма при реализации противоволучевых свойств радиопротекторов в условиях сверхсмертельного воздействия облучения

М. В. Васин, И. Б. Ушаков

563

Радиационная иммунология

Некоторые цитокины у лиц, подвергшихся профессиональному облучению

[В. Л. Рыбкина, Д. С. Ослина, Т. В. Азизова, Е. Д. Другова, Г. В. Адамова]

572

Радиационная цитогенетика

Контрольные уровни транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови людей, определенные с помощью трехцветного FISH-окрашивания

Е. Е. Ломоносова, В. Ю. Нугис, М. Г. Козлова, В. А. Никитина

583

Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей

Усиленная термо-радиосенсибилизация опухолевых клеток через подавление транскрипционного стресс-ответа ингибированием активности или экспрессии HSF1

А. Е. Кабаков, В. А. Мосина, А. В. Хохлова, С. А. Иванов, А. Д. Каприн

596

Общая радиобиология

Снижение радиационно-индуцированных эффектов, регистрируемых в эритроцитах периферической крови облученных мышей, в результате их контакта с необлученными животными

*И. Н. Когарко, В. В. Петушкива, Б. С. Когарко, О. В. Ктиторова, Е. А. Нейфах,
И. И. Ганеев, Н. С. Кузьмина*

605

Изучение последствий радиационных аварий

Анализ дожития и потерь жизненного потенциала у работников после острой лучевой болезни аварийного генеза

В. И. Тельнов, Т. В. Азизова, М. Б. Мосеева, М. В. Банникова

619

Неионизирующие излучения

Ответная реакция ячменя ярового на УФ- и γ -облучение

О. А. Гусева, П. Н. Цыгвинцев, А. Н. Павлов

633

Радиационная экология

Реконструкция доз облучения пресноводных организмов, подвергшихся загрязнению после аварии на химкомбинате “Маяк”

С. В. Фесенко

645

Хроника

Решение Международной конференции “Актуальные проблемы радиационной биологии. Модификация радиационно-индуцированных эффектов”, Дубна, 16–18 октября 2024 г.

В. И. Найдич, И. В. Кошлань

670

CONTENTS

Vol. 64, No. 6, 2024

Radiation Biophysics

To Potential Role of Primary Radiation Toxemia in Pathogenesis of Body Radiation Damage
in the Implementation of Radioprotective Properties of Radioprotectors under Conditions
of Superlethal Exposure

M. V. Vasin, I. B. Ushakov

563

Radiation Immunology

Cytokine Levels in Individuals Occupationally Exposed to Ionising Radiation

V. L. Rybkina, D. S. Oslina, T. V. Azizova, E. D. Drugova, G. V. Adamova

572

Radiation Cytogenetics

Control Levels of Tranlocations in Human Peripheral Blood Lymphocyte
Cultures Determined using Three-Color FISH-Staining

E. E. Lomonosova, V. Yu. Nugis, M. G. Kozlova, V. A. Nikitina

583

Radiobiological Bases of Radiation Therapy of Tumors

Enhanced Thermo-Radiosensitization of Tumor Cells Through Suppression
of the Transcriptional Stress Rasponse by Inhibiting HSF1 Activity or Expression

A. E. Kabakov, V. A. Mosina, A. V. Khokhlova, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin

596

General Radiobiology

Reduction of Radiation-Induced Effects Recorded in Peripheral Blood Erythrocytes of Irradiated Mice
as a Result of Their Contact with Non-Irradiated Animals

*I. N. Kogarko, V. V. Petushkova, B. S. Kogarko, O. V. Kitiorova,
E. A. Neyfakh, I. I. Ganeev, N. S. Kuzmina*

605

Studying the Consequences of Radiation Accidents

The Analysis of Survival and Life Potential Loss in Workers Diagnosed with Acute Radiation
Sickness Following a Radiation Accident

V. I. Telnov, T. V. Azizova, M. B. Moseeva, M. V. Bannikova

619

Non-Ionizing Radiation

Response of Spring Barley to UV and γ -Irradiation

O. A. Guseva, P. N. Tsygvintsev, A. N. Pavlov

633

Radioecology

Reconstruction of Radiation Doses to Freshwater Organisms Contaminated
after the Accident at the "Mayak" Chemical Plant

S. V. Fesenko

645

Chronicle

The Decision of the International Conference "Actual Problems of Radiation Biology.
Modification of Radiation-induced Effects", Dubna, October 16–18, 2024

V. I. Naidich, I. V. Koshlan

670

**К ВОПРОСУ О ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ РОЛИ
ПЕРВИЧНОЙ РАДИАЦИОННОЙ ТОКСЕМИИ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА
ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СВОЙСТВ
РАДИОПРОТЕКТОРОВ В УСЛОВИЯХ СВЕРХСМЕРТЕЛЬНОГО
ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ**

© 2024 г. М. В. Васин^{1,*}, И. Б. Ушаков²

¹*Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Минздрава РФ, Москва, Россия*

²*Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия*

**E-mail: vv4sin80@yandex.ru*

Поступила в редакцию 26.07.2023 г.

После доработки 3.05.2024 г.

Принята к публикации 29.05.2024 г.

Воздействие ионизирующего излучения на организм в виде структурных поражений на клеточном уровне, прежде всего, ДНК (хромосомные аберрации), клеточных мембран, митохондрий и других субструктур вызывает высвобождение из клетки в крово- и лимфоток множества высокомолекулярных соединений различной природы, обладающих антигенными свойствами. Ими могут являться высокомобильная группа белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ, окисленные липопротеиды низкой плотности и другие продукты, способствующие развитию первичного радиационного стресса с активацией свободно-радикальных перекисных процессов и последующей воспалительной реакцией. При определенной большой лучевой нагрузке (от 20 до 50 Гр) первичная радиационная токсемия предопределяет танатогенез острой лучевой болезни, которая клинически представлена в виде токсемической формы. Начиная с ранних работ, шел поиск веществ (радиотоксинов), вызывающих в основном картину радиационной токсемии. К ним относили соединения хиноидной природы, перекисные продукты липидного ряда (работы 60–70-х годов прошлого века А.М. Кузина и Ю.Б. Кудряшова). За последние десятилетия фундаментальные исследования В.М. Малиева на крупных животных выделили группу высокомолекулярных соединений из ряда гликопротеидов в виде радиотоксинов, воспроизводящих экспериментально все виды и формы проявления острой лучевой болезни, включая токсемическую форму и церебральный синдром в условиях отсутствия воздействия радиации, причем для каждой формы лучевого поражения они органоспецифичны. Обращено внимание на высокую противолучевую эффективность экранирования области живота, где вклад защиты кроветворной ткани весьма ограничен, что свидетельствует о неблагоприятном вкладе “кишечной токсемии” в развитие типичной формы острой лучевой болезни. Значение данного фактора в танатогенез острой лучевой болезни особенно рельефно проявляется при потенцировании экранированием живота противолучевого эффекта радиопротекторов. В этих условиях по результатам изучения противолучевых свойств радиопротектора экстренного действия индралина в опытах на собаках ФУД препарата в дозе 10 мг/кг увеличивался с 2 до 5, т. е. в 2,5 раза.

Ключевые слова: первичная радиационная токсемия, радиотоксины, абс copalный эффект токсемии, экранирование области живота и головы, комбинированное применение противолучевых средств и экранирования радиочувствительных тканей

DOI: 10.31857/S0869803124060012, **EDN:** NDTQJG

Известно, что при воздействии ионизирующе-го излучения в чрезвычайно высоких дозах (выше 20 Гр и до 50 Гр) развивается токсемическая фор-ма острого лучевого поражения, приводящая

к гибели организма в ближайшие сутки после облучения до сроков развития кишечного синдро-ма лучевой болезни. Тем не менее и при мень-ших дозах облучения радиационная токсемия

вносит свой вклад в танатогенез острой лучевой болезни. Клинически она находит свое проявление в виде первичной реакции на облучение, начиная с легкой степени заболевания при дозах радиации 1–2 Гр, снижая интенсивность ранних reparативных процессов в радиочувствительных тканях. О роли гуморального компонента в развитии лучевой патологии, прежде всего, в виде радиотоксинов свидетельствуют монографии А.М. Кузина [1] и Ю.Б. Курдяшова [2]. В других работах речь шла о радиотоксинах хиноидной природы и продуктах перекисного окисления липидов [3–8]. Тем не менее проблема первичной радиационной токсемии более многогранна и по настоящее время еще нет полной ее картины. Нет и оценки ее влияния на разных уровнях системных взаимодействий и ее качественных характеристик в зависимости от дозы и условий облучения. В настоящем мини-обзоре обращено внимание на роль абсцопального эффекта при облучении области живота на мелких лабораторных и крупных (собаках) животных.

ПРИРОДА ПЕРВИЧНОЙ РАДИАЦИОННОЙ ТОКСЕМИИ

Первичные перекисные пострадиационные процессы в клеточных мембранах вызывают вследствие их повреждения высвобождение из тканей биогенных аминов и антигенов различной природы. В их состав входит высокомобильная группа белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ и окисленные липопротеиды низкой плотности [9]. Высокомолекулярные структуры элиминируются из кровотока иммунными комплексами, которые подвергаются в последующем фагоцитозу, что приводит к их полному исчезновению в ближайшие часы после облучения [10]. Что касается биогенных аминов, выброс которых имеет место после облучения, наиболее изучена роль эндогенного серотонина в развитии первичной лучевой реакции, в том числе, в виде пострадиационной тошноты, рвоты и диареи [11–14].

Среди фундаментальных исследований последних лет в данной области представляют интерес работы В.М. Малиева о тканеспецифических радиотоксинах, экспериментально воспроизводящих клиническую картину лучевого поражения: типичную костномозговую, кишечную, токсемическую форму острой лучевой болезни, и церебральный радиационный синдром [15]. Выделенные из лимфотока облученных крупных животных (овцы, коровы, лошади) данные радиотоксины по своей природе представляют гликопротеиды

с высокими антигенными свойствами, отличающимися дифференцированной органотропностью с преобладанием своего проявления в определенном диапазоне доз облучения [16, 17].

Данные вещества вызывают стресс-сигнальную активацию и через паттерн распознающих рецепторов индуцируют воспалительные реакции в поврежденных тканях [18–20]. Воспалительные реакции в облученных тканях через выброс провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-6 и ИЛ-12 способны усиливать лучевое повреждение, вызывая самостоятельно апоптоз и некроз клеток. Активированные радиацией инфламмасомы и высвобождение каспазы-1 играют в этих процессах ключевую роль. Каспаза-1 протеолитически переводит предшественники ИЛ-1 и ИЛ-18 в активную форму и индуцирует специфическую воспалительную форму литической гибели клетки, называемой пироптозом [21]. Инфламмасомы также вовлечены в индукцию клеточной гибели в виде апоптоза и пиронекроза [22, 23].

Радиационное поражение тканей организма вызывает генерацию митохондриальных активных форм кислорода, которые запускают каскад p53 и NF-кВ провоспалительных путей, вызывающих экспрессию про-воспалительных генов и стимулирующих синтез цитокинов семейства ИЛ-1, в том числе, через активацию макрофагов, способных усиливать тканевое повреждение за счет индукции апоптоза клеток.

Реакция со стороны митохондрий на данные процессы проявляется усилением прохождения Ca^{2+} в митохондрии, повышенной продукцией активных форм кислорода, влекущей открытие пор внутренней мембранны митохондрий с дальнейшей деполяризацией потенциала митохондриальных мембран, сопровождающейся набуханием митохондрий, расщеплением окислительного фосфорилирования и снижением синтеза АТФ, что все вместе предшествует неизбежной гибели клетки. Недавние исследования показывают, что ионизирующее излучение может непосредственно вызывать регулируемый некроз клеток. Запрограммированный некроз (некроптоз) показывает клеточный механизм некротической гибели клеток при апоптотических стимулах, т. е. взаимодействии лиганд-DR в условиях, когда апоптотический механизм является либо дефицитным, либо блокированным [24].

Существуют механизмы, препятствующие развитию воспалительной реакции на апоптоз

и некроз. Поврежденные клетки в ответ на генотоксическое повреждение способны выделять антагонисты рецептора ИЛ-1 и осуществлять иммуносупрессивное действие, препятствуя индукции ИЛ-1 и ИЛ-6 [25]. Развитие апоптоза может быть заблокировано антагонистами рецептора ИЛ-1 [26]. Чрезмерная активация провоспалительных путей под действием радиационного стресса в природе ограничивается синтезом антивоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, антагонистами рецептора ИЛ-1 и фактором TGF- β [27].

Воздействие ионизирующего излучения приводит к развитию феномена эндокринной дезинтеграции. Уже с первых минут после облучения в сублетальных дозах имеет место гиперсекреция нейрогипофизарных гормонов. Возрастает антидиуретическая, вазопрессорная и окситотическая активность экстрактов гипоталамуса. Содержание кортиколиберина в гипоталамусе и уровень АКТГ в гипофизе увеличиваются соответственно через 3–4 мин и через 2 ч после облучения. Надпочечники реагируют на облучение развитием неспецифической адаптивной реакции, которая синхронизирована по своей направленности с гиперсекрецией гормонов гипоталамуса и гипофиза после облучения. Первая фаза активации функции коры надпочечников отмечается через несколько минут после облучения и продолжается в течение нескольких часов. Она характерна для первичной лучевой реакции, и ее проявление выделяется как первичный гиперкортицизм. Умеренное повышение концентрации кортикостероидов в крови в этот период весьма важно для формирования радиорезистентного состояния организма. Глюокортикоиды могут в определенной степени регулировать первичный радиационный стресс, связанный с развитием воспалительной реакцией поврежденных тканей, в том числе подавлять чрезмерную экспрессию генов провоспалительных цитокинов. По обратной связи при повышенном уровне ИЛ-1 стимулируется секреция кортикостерона [28]. В свою очередь, адренергическая стимуляция способна повышать экспрессию гена ИЛ-1 β и его проапоптическое действие [29]. Щитовидная железа в реакции на облучение занимает важное место при формировании пострадиационной эндокринной дезинтеграции. При сублетальных дозах радиации в латентный период заболевания отмечается стимуляция функции щитовидной железы, которая поддерживается гиперсекрецией тиреотропного гормона.

В целом, в организме при воздействии высококонтенсивного ионизирующего излучения непосредственно во время экспозиции и первые часы после облучения происходят ряд серьезных сдвигов и дисбаланс гуморального регулирования на различных уровнях, приводящих к клинической картине первичной радиационной токсемии, отмечаемой как первичная реакция на облучение или как продромальный период острого радиационного синдрома, упоминаемый в англоязычной литературе (prodromal stage of ARS or N-V-D stage) [30].

Важно отметить, что первичная радиационная токсемия как и любое проявление токсемии различной природы сопровождается усилением окислительного стресса за счет активации свободно-радикальных процессов, которым препятствуют защитные силы организма в той или иной степени в виде антиоксидантной системы на организменном и клеточном уровне, предопределяющие ее продолжительность, степень ее выраженности, тем самым предотвращая неизбежность танатогенеза организма в условиях токсемии.

Далее представлен анализ ранее выполненных работ по устранению абскопального влияния токсемии, связанной с облучением области живота, путем его экранирования. Критериями служил течение первичной реакции на облучение и острой лучевой болезни (ОЛБ).

ВЫСОКАЯ ПРОТИВОЛУЧЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДРАЛИНА ПРИ СВЕРХСМЕРТЕЛЬНЫХ ДОЗАХ ОБЛУЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЭКРАНИРОВАНИЯ ОБЛАСТИ ЖИВОТА КАК СЛЕДСТВИЕ ОСЛАБЛЕНИЯ АБСКОПАЛЬНОГО ЭФФЕКТА ОБЛУЧЕННЫХ ТКАНЕЙ ДАННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Известна роль частичного экранирования кроветворной ткани различной локализации на течение острой лучевой болезни за счет сохранения некоторой части кроветворного пулла и соответственно размножения стволовых кроветворных клеток и дальнейшей их миграции в пораженные радиацией участки локализации кроветворных клеток [31–34].

Ранее был обнаружен выраженный радиозащитный эффект при экранировании области живота как на мелких лабораторных, так и крупных (собаки) животных. Пионером экспери-

ментального изучения преимущества данного способа экранирования перед экранированием кроветворной ткани с учетом смертельных доз облучения является Б.Л. Разговоров (табл. 1) [35]. Им проведена детальная оценка оптимальной локализации, ширины и толщины экрана из свинца на области живота [36]. Впервые установлено преимущество экранирования области живота при гамма-облучении собак (табл. 2) [37]. Выявлено также и практически полное отсутствие эффективности экранирования живота при нейтронном облучении (табл. 3) [38].

Отсутствие эффективности экранирования области живота при нейтронном поражении кроветворной системы связано с тем фактом, что ослабление абсцопального эффекта облученного живота, в конечном итоге, не может

изменить подавленную нейтронами репарацию из-за необратимых двунитиевых разрывов хромосом клеток костного мозга, имеющую место для данного вида излучения. В то же время при γ -облучении экранирование области живота способствует более быстрой репарации однодиапазонных разрывов хромосом, по всей вероятности, за счет снижения неблагоприятного воздействия на нее "кишечной" токсемии, что косвенно подтверждает органоспецифичность радиационной токсемии [11]. Снижение лучевого поражения кишечника за счет его экранирования не только препятствует развитию кишечного синдрома лучевой болезни, но и ослабляет степень токсемии после облучения в виде клинической картины первичной реакции на облучение (тошнота, рвота, диарея, слабость), что отмечено в опытах на собаках и при остром общем относительно

Таблица 1. Влияние экранирования различных участков тела на выживаемость крыс после общего γ -облучения в дозе 9,3 Гр [35]

Table 1. Effect of shielding of various body sites on rat survival after total γ irradiation at a dose of 9.3 Gy [35]

Локализация экранирования	Число крыс	Выживаемость, %
Контроль облучения	48	6.3
Голова	30	30.0*
Оба бедра	29	44.8*
Живот (2 см)	30	86.7**

* $p < 0.05$ по отношению к контролю облучения; ** $p < 0.05$ по отношению к группе "голова" или "оба бедра".

Таблица 2. Влияние экранирования области головы или живота на выживаемость собак после общего γ -облучения в дозе 6.0 Гр [37]

Table 2. Effect of head or abdomen shielding on dog survival after total γ irradiation of 6.0 Gy [37]

Локализация экранирования	Число собак	Выживаемость, %	СПЖ, сут
Контроль облучения	6	0	13.7
Голова	7	57.1	20.3*
Живот	17	82.4**	20.0

* $p < 0.05$ по отношению к контрольной группе на облучение; ** $p < 0.05$ по отношению к группе "голова".

Таблица 3. Влияние экранирования области головы или живота на выживаемость крыс после общего γ -нейтронного облучения (90% нейтронов) в дозе 4.3–5.0 Гр [38]

Table 3. Effect of head or abdomen shielding on rat survival after total γ -neutron irradiation (90% neutrons) at a dose of 4.3–5.0 Gy [38]

Локализация экранирования	Число крыс	Выживаемость, %	СПЖ, сут
Контроль облучения	70	0	4.9 ± 0.2
Голова	39	2.6	4.5 ± 0.2
Живот	66	6.1	10.6 ± 0.5*

* $p < 0.05$ по отношению к группе "голова" и контролю облучения.

равномерном облучении людей в экстремальных ситуациях [30, 39, 40]. Ускорение элиминации хромосомных aberrаций в костном мозге при экранировании живота имеет место при дозах 1–2 Гр [41]. При экранировании верхней трети живота под защиту попадают три-четыре поясничных позвонка, в которых есть костный мозг. Однако его количество там несопоставимо мало по сравнению с количеством костного мозга в костях черепа, защиты которого при экранировании головы была менее значима, чем экранирование области живота (при равных по массе защищаемых частях тела).

Экранирование передней области живота позволяет снизить лучевую нагрузку также на надпочечники и почки. Первые вносят определенный вклад в развитие первичного радиационного стресса, вторые — в элиминацию части токсических продуктов. Развитие первичного радиационного стресса и сопутствующее ему продукция провоспалительных цитокинов и проявление воспалительной реакции на лучевое поражение тканей — неизбежные компоненты в развитии пострадиационной токсемии [9].

Снижение первичной радиационной токсемии при экранировании области живота может служить надежной основой потенцирования противолучевого эффекта радиопротекторов при сверхсмертельных дозах облучения (табл. 4) [32, 33, 42–44].

Исходя из того, что ЛД₅₀ γ-излучения для собак составляет 2.6 Гр, ФУД индралина в данных условиях был равен 5 при ФУД препарата в дозе 10 мг/кг близким к 2, т. е. увеличение эффективив-

ности радиопротектора имеет место в 2.5 раза при отсутствии выживаемости животных только при защите одним экранированием [44].

Причиной данного феномена может послужить следующее явление. При сверхсмертельных дозах облучения гибель пораженных кроветворных клеток происходит в основном за счет апоптоза и некроза. Радиопротектор индралин как α1-адреномиметик обладает антиапоптическим действием, что способствует реализации его противолучевых свойств при сверхсмертельных дозах облучения [45, 46]. Абсолютный эффект радиационной “кишечной” токсемии, по всей вероятности, способен в этих условиях подавлять противолучевые свойства индралина, стимулируя некроз клеток. Частичное устранение токсемии при экранировании области живота благоприятствует в полной мере реализации радиозащитного действия препарата

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие ионизирующего излучения на организм в виде структурных поражений на клеточном уровне, прежде всего, ДНК (хромосомные aberrации), клеточных мембран, митохондрий и других субструктур вызывает высвобождение из клетки в крово- и лимфоток множества высокомолекулярных соединений различной природы, обладающих антигенными свойствами: высокомобильная группа белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ, окисленные липопротеиды низкой плотности и другие продукты. Все это приводит к развитию первичного радиационного стресса с активацией

Таблица 4. Противолучевые свойства индралина (10 мг/кг, в/м) в опытах на собаках при комбинированном применении с экранированием области головы и живота в условиях облучения тормозным γ-излучением импульсного пучка электронов с энергией 8 МэВ [44]

Table 4. Radioprotective properties of indralin (10 mg/kg, IM) in experiments in dogs with combined use of shielding of the head and abdomen under conditions of irradiation with inhibitory γ-radiation of a pulsed electron beam with an energy of 8 MeV [44]

Группы	Число собак	Доза, Гр	Доза за экраном		Выживаемость, %	СПЖ, сут
			голова	живот		
Контроль	7	9–11	—	—	0	5.2
Экранирование (Э)	6	9–11	2.7	3.2	0	15
Индралин + Э	16	9–11	2.6	3.3	75.0*	16
	15	12–13	3.2	4.1	60.0*	6.3

**p* < 0.05 по отношению к группе “экранирование” и контролю облучения.

свободно-радикальных перекисных процессов и последующей воспалительной реакцией. При определенной большой лучевой нагрузке (более 20 и до 50 Гр) первичная радиационная токсемия предопределяет танатогенез острой лучевой болезни, которая клинически представлена в виде токсемической формы. Начиная с ранних работ, шел поиск веществ (радиотоксинов), вызывающих в основном картину радиационной токсемии. К ним относили соединения хиноидной природы, перекисные продукты липидного ряда (работы А.М. Кузина и Ю.Б. Кудряшова 60–70-х годов прошлого века). За последние десятилетия фундаментальные исследования В.М. Малиева на крупных животных выделили группу высокомолекулярных соединений из ряда гликопротеидов в виде радиотоксинов, воспроизводящих экспериментально все виды и формы проявления острой лучевой болезни, включая токсемическую форму и церебральный синдром в условиях отсутствия воздействия радиации, причем для каждой формы лучевого поражения они органоспецифичны. В данном мини-обзоре обращено внимание на проявление токсемии при лучевом поражении кишечника. На основе ранее выполненных работ обращено внимание на высокую противолучевую эффективность экранирования области живота, где вклад защиты кроветворной ткани весьма ограничен (трех-четырех поясничных позвонка), что позволяет сделать вывод о высоком неблагоприятном вкладе “кишечной токсемии” в развитие типичной формы острой лучевой болезни. Значение данного фактора в танатогенез острой лучевой болезни особенно рельефно проявляется при потенцировании экранированием живота противолучевого эффекта радиопротекторов. По результатам изучения противолучевых свойств радиопротектора экстренного действия индралина в опытах на собаках ФУД препарата в дозе 10 мг/кг увеличивался с 2 до 5, т. е. в 2.5 раза.

Радиопротектор индралин как α 1-адреномиметик обладает антиапоптическим действием, что способствует реализации его противолучевых свойств при сверхсмертельных дозах облучения. Абсолютный эффект радиационной “кишечной” токсемии, по всей вероятности, способен в этих условиях подавлять противолучевые свойства индралина, стимулируя некроз клеток. Частичное устранение токсемии при экранировании области живота благоприятствует в полной мере реализации радиозащитного действия препарата

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузин А.М., Копылов В.А. Радиотоксины. М.: Наука, 1983. 174 с. [Kuzin A.M., Kopylov V.A. Radiotoxins. Moscow: Science, 1983. 174 p. (In Russ.)]
2. Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующее излучение). М.: Физматлит, 2004. 448 с. [Kudryashov Yu.B. Radiation biophysics (ionizing radiation). Moscow: Fizmatlit, 2004. 448 p. (In Russ.)]
3. Коноплянников А.Г., Кудряшов Ю.Б. Образование липидных радиотоксинов у животных после облучения нейтронами деления, протонами высоких энергий и γ -лучами Co^{60} . Радиотоксины, их природа и роль в биологическом действии радиации высокой энергии. М.: Атомиздат, 1966. С. 130–135. [Konoplyannikov A.G., Kudryashov Yu.B. Formation of lipid radiotoxins in animals after irradiation with fission neutrons, high-energy protons and Co^{60} . Radiotoxins, their nature and role in the biological effect of high-energy radiation. Moscow: Atomizdat, 1966. P. 130–135. (In Russ.)]
4. Кудряшов Ю.Б., Гончаренко Е.Н. Роль биологически активных веществ (радиотоксинов) в лучевом поражении. *Радиобиология*. 1970;10(2):212–229. [Kudryashov Yu.B., Goncharenko E.N. The role of biologically active substances (radiotoxins) in radiation damage. *Radiobiology*. 1970;10(2):212–229. (In Russ.)].
5. Koćmierska-Grodzka D. Radiotoxins and their part in pathogenesis of radiation sickness. *Radiobiol. Radiother. (Berl)*. 1970;11(3): 265–276. [in German].
6. Горизонтов П.Д. Патогенез кишечной формы острой лучевой болезни. *Арх. патол.* 1971; 33(11):3–12. [Horizontov P.D. Pathogenesis of the intestinal form of acute radiation sickness. *Arch. patol.* 1971;33(11):3–12. (In Russ.)].
7. Барабой В.А., Чеботарев Е.Е. Проблема пероксидации в радиобиологии. *Радиобиология*. 1986;26(5):591–597. [Baraboy V.A., Chebotarev E.E. The problem of peroxidation in radiobiology. *Radiobiology*. 1986;26(5):591–597. (In Russ.)].
8. Кузин А.М., Копылов В.А., Венигорова Л.А. и др. Хиноидные радиотоксины в крови у облученных собак. *Радиобиология*. 1987;27(5):614–617. [Kuzin A.M., Kopylov V.A., Venigorova L.A. et al. Quinoid radiotoxins in the blood of irradiated dogs. *Radiobiology*. 1987;27(5):614–617. (In Russ.)].
9. Васин М.В., Соловьев В.Ю., Мальцев В.Н. и др. Первичный радиационный стресс, воспалительная реакция и механизм ранних пострадиационных reparативных процессов в облученных тканях. *Мед. радиол. радиац. безопасность*. 2018;63(6):71–81. [Vasin M.V., Soloviev V.Yu., Maltsev V.N. et al. Primary radiation stress,

- inflammatory reaction and mechanism of early affected reparative processes in irradiated tissues. *Med. Radiol. Radiat. Safety.* 2018;63(6):71–81. (In Russ.)].
10. Васин М.В., Чернов Ю.Н. Влияние облучения на циркулирующие иммунные комплексы в крови крыс. *Радиобиология.* 1991;31(3):365–367. [Vasin M.V., Chernov Yu.N. The effect of radiation on circulating immune complexes in the blood of rats. *Radiobiology.* 1991;31(3):365–367. (In Russ.)].
 11. Maliev V., Bizokas V., Popov D. et al. Specific substances for diagnosis and therapy of radiation injury. *Veterinarija ir Zootechnika (Vet. Med. Zoot.).* 2013;64(86):45–54.
 12. Popov D., Maliev V. Differential diagnosis of acute radiation syndromes by enzyme immune-assay (EIA). *Radioprote.* 2008;43(5):5.
 13. Popov D., Jones J., Maliev V. Radiation toxins — effects of radiation toxicity, molecular mechanisms of action, radiomimetic properties and possible countermeasures for radiation injury. Current Topics in Ionizing Radiation Research, Dr. Mitsuru Nenoi (Ed.), ISBN: 978-953-51-0196-3, InTech 2012 P. 215–242.
 14. Xiao M. The role of proinflammatory cytokine interleukin-18 in radiation injury. *Health Phys.* 2016;111(2):212–217.
 15. Kim S.J., Choe H., Lee G.J. et al. Ionizing radiation induces innate immune responses in macrophages by generation of mitochondrial reactive oxygen species. *Radiat. Res.* 2017;187(1):32–41.
 16. Linard C., Marquette C., Mathieu J. et al. Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma-irradiation in the rat: effect of an NF-kappaB inhibitor. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;58(2):427–434.
 17. Vince J.E., Silke J. The intersection of cell death and inflammasome activation. *Cell Mol. Life Sci.* 2016;73(11–12):2349–2367.
 18. de Vasconcelos N.M., Van Opdenbosch N., Lamkanfi M. Inflammasomes as polyvalent cell death platforms. *Cell Mol. Life Sci.* 2016;73(11–12):2335–2347.
 19. Sharma D., Kanneganti T.D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J. Cell Biol.* 2016;213(6):617–629.
 20. Maier P., Hartmann L., Wenz F., Herskind C. Cellular pathways in response to ionizing radiation and their targetability for tumor radiosensitization. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(1):102. DOI: 10.3390/ijms17010102.
 21. Chwee J.Y., Khatoo M., Tan N.Y.J., Gasser S. Apoptotic cells release IL1 receptor antagonist in response to genotoxic stress. *Cancer Immunol. Res.* 2016;4(4):294.
 22. Shonai T., Adachi M., Sakata K. et al. MEK/ERK pathway protects ionizing radiation-induced loss of mitochondrial membrane potential and cell death in lymphocytic leukemia cells. *Cell Death Differ.* 2002;9(9):963–971.
 23. Di Maggio F.M., Minafra L., Forte G.I. et al. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment. *J. Inflam. (Lond).* 2015;12:14–19. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401050.
 24. Beetz A., Messer G., Oppel T. et al. Induction of interleukin 6 by ionizing radiation in a human epithelial cell line: control by corticosteroids. *Int. J. Radiat. Biol.* 1997;72(1):33–43. DOI: 10.1080/095530097143518.
 25. Chi D.S., Fitzgerald S.M., Pitts S. et al. MAPK-dependent regulation of IL-1- and β -adrenoreceptor-induced inflammatory cytokine production from mast cells: Implications for the stress response. *BMC Immunol.* 2004;5:22. DOI: 10.1186/1471–2172-5-22.
 26. Легеза В.И., Камынина М.Ф. Нейрохимические механизмы функционирования центральных звеньев рвотного рефлекса. *Патол. физiol.* 1987(6):81–84. [Legeza V.I., Kamynina M.F. Neurochemical mechanisms of functioning of the central links of the emetic reflex. *Patol. Physiol.* 1987(6):81–84. (In Russ.)].
 27. Легеза В.И. Синдром первичной реакции на облучение. *Воен.-мед. журн.* 1991(10):20–22. [Legeza V.I. Syndrome of the primary reaction to radiation. *Military-medical J.* 1991(10):20–22. (In Russ.)].
 28. Легеза В.И. Блокаторы серотониновых рецепторов третьего типа (5-HT3) — новый класс противорвотных препаратов. *Эксперим. клин. фармакол.* 1994;57(4):72–75. [Legeza V.I. Type 3 serotonin receptor blockers (5-HT3) — a new class of antiemetic drugs. *Eksperim. Klin. Farmacol.* 1994;57(4):72–75. (In Russ.)].
 29. Легеза В.И., Шагоян М.Г., Камынина М.Ф. и др. Исследование эффекта зофрана на проявление первичной реакции на облучение. *Эксперим. клин. фармакол.* 1996;59(5):49–52. [Legeza V.I., Shagoyan MG, Kamynina M.F. et al. Study of the effect of zofran on the manifestation of the primary reaction to radiation. *Eksperim. Klin. Farmacol.* 1996;59(5):49–52. (In Russ.)].
 30. Самойлов А.С., Кончаловский М.В., Бушманов А.Ю. и др. Рекомендации по диагностике и лечению костномозговой формы острой лучевой болезни. *Гематол. трансфузiol.* 2023;68(1):98–128. doi.org/10.35754/0234–5730-2023-68-1-98-128. [Samoilov A.S., Konchalovsky M.V., Bushmanov A.Yu. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of medullar acute radiation sickness. *Hematol. Transfusiol.* 2023;68(1):98–128. (In Russ.)].
 31. Воробьев Е.И., Ефимов В.И., Шашков В.С. Частичное экранирование костного мозга как метод локальной защиты организма от действия космической радиации. *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1983;17(6):10–17. [Vorobyov E.I., Efimov V.I., Shashkov V.S. Partial shielding of the bone marrow as a method of local protection of the body from

- the effects of cosmic radiation. *Cosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1983;17(6):10–17. (In Russ.)].
32. Васин М.В. Потенциальная роль фактора неравномерности поглощения энергии ионизирующего излучения в организме в эффективности противоизлучевых препаратов. *Мед. радиол. радиац. безопасность.* 2011;56(4):60–70. [Vasin M.V. The potential role of the factor of uneven absorption of ionizing radiation energy in the body in the effectiveness of anti-radiation drugs. *Med. Radiol. Radiation Safety.* 2011;56(4):60–70. (In Russ.)].
 33. Vasin M.V. The non-uniformity of the absorption of ionizing radiation energy in the body potentiates the radioprotective effects of drugs: influence on the post-radiation recovery of radiosensitive tissues with high-dose total-body irradiation. *Med. Hypotheses Res.* 2012;8:39–49.
 34. Waterman G., Kase K., Orion I., Broisman A., Milstein O. Selective shielding of bone marrow: an approach to protecting humans from external gamma radiation. *Health Phys.* 2017; 113(3):195–208. DOI: 10.1097/HP.0000000000000688
 35. Разговоров Б.Л., Морозов В.С., Шашков В.С. и др. Влияние экранирования отдельных областей тела животных на проявление лучевой реакции при воздействии гамма-лучей и протонов высоких энергий. Проблемы космической биологии. Т. 4. М.: Наука, 1965. С. 411–429. [Rasgovorov B.L., Morozov V.S., Shashkov V.S. et al. The effect of shielding individual areas of the animal body on the manifestation of a radiation reaction when exposed to gamma rays and high-energy protons. Problems of space biology. V. 4. Moscow: Science, 1965. P. 411–429. (In Russ.)].
 36. Разговоров Б.Л., Морозов В.С. Выживаемость животных при общем гамма-облучении с применением экранирования области живота. Проблемы космической биологии. Т. 6. М.: Наука, 1967. С. 448–459. [Rasgovorov B.L., Morozov V.S. Survival of animals under general gamma radiation using shielding of the abdomen. Problems of space biology. V. 6. Moscow.: Science, 1967. P. 448–459. (In Russ.)].
 37. Разговоров Б.Л., Коннова Н.И. Влияние экранирования некоторых частей тела на течение лучевой болезни у собак при общем гамма-облучении. Проблемы космической биологии. Т. 14. М.: Наука, 1971. С. 185–199. [Rasgovorov B.L., Konnova N.I. The effect of shielding some parts of the body on the course of radiation sickness in dogs with general gamma radiation. Problems of space biology. T. 14. Moscow: Science, 1971. P. 185–199. (In Russ.)].
 38. Разговоров Б.Л. Влияние экранирования некоторых областей тела на течение лучевой болезни и выживаемость животных при общем гамма-нейтронном облучении. Проблемы космической биологии. Т. 14. М.: Наука, 1971. С. 163–175. [Rasgovorov B.L., The effect of shielding some areas of the body on the course of radiation sickness and animal survival under general gamma-neutron irradiation.of space biology. V. 14. Moscow: Science, 1971. P. 163–175. (In Russ.)].
 39. Гаврилюк Д.Н., Разговоров Б.Л. Эффект экранирования желудка или головы на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта в период первичной реакции на облучение. *Радиобиология.* 1979;19(1):86–89. [Gavrilyuk D.N., Rasgovorov B.L. Effect of gastric or head shielding on the functional state of the gastrointestinal tract during the period of the primary reaction to radiation. *Radiobiology.* 1979;19(1):86–89. (In Russ.)].
 40. Осокина Т.Ф., Разговоров Б.Л., Давыдов Б.И. Прогнозирование рвоты у собак при облучении с экранированием среднего отдела живота. *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1983;17(5):70–72. [Osokina T.F., Rasgovorov B.L., Davyдов B.I. Prediction of vomiting in dogs during irradiation with shielding of the middle abdomen. *Cosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1983;17(5):70–72. (In Russ.)].
 41. Васин М.В., Разговоров Б.Л. Влияние экранирования живота на частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга морских свинок и крыс при гамма-облучении в дозах 50–200 Р. Проблемы космической биологии. Т. 14. М.: Наука, 1971. С. 199–204. [Vasin M.V., Rasgovorov B.L. Effect of abdominal shielding on the frequency of chromosomal aberrations in the bone marrow cells of guinea pigs and rats during gamma radiation at doses of 50–200 P. Problems of space biology. V. 14. M.: Science, 1971. P. 199–204. (In Russ.)].
 42. Разговоров Б.Л., Саксонов П.П., Антипов В.В. и др. Изменение реактивности животных к некоторым фармакологическим препаратам при экранировании частей тела во время общего облучения. Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1971. Т. 14. С. 175–185. [Rasgovorov B.L., Saksonov P.P., Antipov V.V. et al. Changes in the reactivity of animals to certain pharmacological preparations when shielding body parts during general irradiation. V. 14. Problems of space biology. M.: Science, 1971. P. 175–185. (In Russ.)].
 43. Шашков В.С., Ефимов В.И., Васин М.В. и др. Индралин как новый эффективный радиопротектор при воздействии протонов высоких энергий. *Авиакосм. экол. мед.* 2010;44(1):15–20. [Shashkov V.S, Efimov V.I., Vasin M.V. et al. Indralin as a new effective radioprotector when exposed to high-energy protons. *Aviakosm. Ecol. Med.* 2010;44(1):15–20. (In Russ.)].
 44. Васин М.В., Ильин Л.А., Ушаков И.Б. Феномен противолучевой защиты индралином крупных животных (собак) и его экстраполяция на человека. *Мед. радиол. радиац. безопасность.* 2022;67(3):5–12. [Vasin M.V., Ilyin L.A., Ushakov I.B. The phenomenon of anti-radiation indralin protection of large animals (dogs) and its extrapolation to humans. *Med. Radiol. Radiation Safety.* 2022;67(3):5–12. (In Russ.)].

45. Васин М.В. Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов. *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2020;60(4):377–394. [Vasin M.V. The drug B-190 (indralin) in the light of the history of the formation of ideas about the mechanism of action of radioprotectants. *Radiat. Biol. Radioecol.* 2020;60(4):377–394. (In Russ.)].
46. Васин М.В., Ушаков И.Б. Анализ роли биоэнергетических процессов под действием альфа1-адренергических агонистов в реализации их противолучевых свойств. *Биофизика.* 2021;66(3):590–596. [Vasin M.V., Ushakov I.B. Analysis of the role of bioenergetic processes under the action of alpha1-adrenergic agonists in the implementation of their radioprotective properties. *Biophysics.* 2021;66(3):590–596. (In Russ.)].

To Potential Role of Primary Radiation Toxemia in Pathogenesis of Body Radiation Damage in the Implementation of Radioprotective Properties of Radioprotectors under Conditions of Superlethal Exposure

M. V. Vasin^{1,*}, I. B. Ushakov²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²State Scientific Center – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of the Russian Federation, Moscow, Russia

*E-mail: vv4sin80@yandex.ru

The effect of ionizing radiation on the body in the form of structural lesions at the cellular level, primarily DNA (chromosomal aberrations), cell membranes, mitochondria and other substructures causes release of many high-molecular compounds of various nature with antigenic properties from the cell into the blood and lymph flow. They can be a highly mobile group of proteins, damaged nuclear and mitochondrial DNA, extracellular ATP, oxidized low-density lipoproteins and other products that contribute to the development of primary radiation stress with the activation of free radical peroxide processes and subsequent inflammatory reaction. With a certain high radiation load (from 20 to 50 Gy), primary radiation toxemia determines the thanatogenesis of acute radiation disease, which is clinically presented as a toxemic form. Since the early works, there has been a search for substances (radiotoxins) that cause mainly a picture of radiation toxemia. These included compounds of a quinoid nature, lipid peroxide products (works of the 60–70 years of the last century by A.M. Kuzin and Yu.B. Kudryashov). Over the past decades, V.M. Maliev's fundamental research on large animals has identified a group of high-molecular compounds from a number of glycoproteins in the form of radiotoxins that experimentally reproduce all types and forms of acute radiation disease, including toxemic form and cerebral syndrome in the absence of radiation exposure, and for each form of radiation damage they are organ-specific. Attention is drawn to the high anti-radiation efficiency of screening the abdominal area, where the contribution of hematopoietic tissue protection is very limited which allows us to conclude about the high adverse contribution of "intestinal toxemia" to the development of a typical form of acute radiation disease. The significance of this factor in the thanatogenesis of acute radiation disease is especially pronounced when the anti-radiation effect of radioprotectors is potentiated by screening the abdomen. According to the results of studying the anti-radiation features of the emergency radioprotector indralin in experiments on dogs, DRF of the drug at a dose of 10 mg/kg increased from 2 to 5, i.e. 2.5 times.

Keywords: primary radiation toxemia, radiotoxins, absorptive effect of toxemia, shielding of abdomen and head, combined application of radioprotective agents and shielding of radiosensitive tissues

ВКЛАД АВТОРОВ

Вклад авторов: все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи

The authors declare no conflicts of interests.

РАДИАЦИОННАЯ ИММУНОЛОГИЯ

УДК [612.017.1:612.112.94:539.1.047]:[331.435 + 621.039]

НЕКОТОРЫЕ ЦИТОКИНЫ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

© 2024 г. **В. Л. Рыбкина¹, Д. С. Ослина^{1,*}, Т. В. Азизова¹, Е. Д. Другова², Г. В. Адамова¹**

¹Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России,
Озёрск, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

*E-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 2.10.2023 г.

После доработки 25.03.2024 г.

Принята к публикации 11.09.2024 г.

Цитокины – это белки, которые вырабатываются различными клетками организма и являются межклеточными посредниками. Они выполняют множество функций, которые очень важны для понимания патогенеза ранних и отдаленных последствий облучения, их профилактики и лечения. Цель данной работы – оценка цитокинового профиля у лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению. Основную группу составили работники предприятия атомной промышленности, подвергшиеся хроническому облучению. В группу сравнения включены жители города Озёrsка, расположенного вблизи предприятия, не подвергавшиеся профессиональному облучению. Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, который проводился в соответствии с инструкциями производителей тест-систем. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ “STATISTICA”. Для оценки статистической значимости различий использовали критерий Манна–Уитни, наличие корреляционной зависимости определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В группе лиц, подвергшихся профессиональному облучению, было повышено содержание IFN γ и TNF α в сыворотке крови при сравнении с группой сравнения. Установлено, что содержание в сыворотке крови IL-18 и IL-35 увеличивалось с увеличением дозы внутреннего α -излучения на красный костный мозг, а концентрация IL-17A, IL-35 и TNF α – с увеличением дозы внешнего γ -излучения на костный мозг. Внешнее γ -излучение угнетало секрецию IL-27 в сыворотке крови работников. Содержание противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови лиц, подвергшихся профессиональному облучению, было не изменено. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что профиль экспрессии отдельных цитокинов смещается в воспалительную сторону при хроническом облучении.

Ключевые слова: профессиональное хроническое облучение, иммуноферментный анализ, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, интерфероны

DOI: 10.31857/S0869803124060025, **EDN:** NDPTNN

Цитокины – это белки, которые вырабатываются различными клетками организма и служат межклеточными посредниками. Цитокины представляют собой растворимые полипептиды и играют решающую роль в передаче клеточных сигналов. Их синтез может быть, как конститутивным, так и индуциальным. Одним из индуцирующих факторов цитокинов, как было показано ранее, является ионизирующее излучение (ИИ) [1].

ИИ активирует как про-, так и антипролиферативные сигнальные пути, изменяя гомеостатический баланс между выживанием и гибелю клеток, регулируемый несколькими

генами и факторами, участвующими в прогрессировании клеточного цикла, reparации ДНК, воспалении и индукции гибели клеток [1]. Вызванный ИИ окислительный стресс приводит к более высокой экспрессии провоспалительных цитокинов, которые при взаимодействии с рецепторами на поверхности клетки активируют определенные механизмы и стимулируют иммунный ответ. Опубликованные результаты о влиянии ИИ на цитокиновый профиль и его роли в развитии эффектов на здоровье человека противоречивы: терапевтическое облучение сопровождалось выраженным воспалительным эффектом при воздействии высоких доз и противовоспалительным эффектом при облучении

в малых дозах [2], а результаты исследований лиц, выживших после атомной бомбардировки, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, работников атомной промышленности продемонстрировали, что долгосрочный дисбаланс цитокинов смещается в сторону воспалительно-го профиля [3–6].

Цель настоящего исследования – оценка цитокинового профиля у лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Исследованы образцы крови у работников предприятия атомной промышленности ПО “Маяк”, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, в отдаленном периоде после окончания облучения (основная группа), и у жителей города Озерска, расположенного вблизи предприятия, не подвергавшихся облучению в результате профессиональной деятельности (группа сравнения). Критериями включения в основную группу являлись: установленный на основании профессионального маршрута факт профессионального хронического облучения; наличие данных об индивидуальных измеренных годовых дозах внешнего и/или внутреннего облучения [7, 8]; наличие в базе данных “Клиника” [9] полной медицинской информации и информации о нерадиационных факторах риска за весь период наблюдения; проживание в г. Озерск на момент обследования (известный статус проживания и жизненный статус). Критериями включения в группу сравнения были: отсутствие факта профессионального облучения; наличие в базе данных “Клиника” полной медицинской информации и информации о не радиационных факторах риска за весь период наблюдения; проживание в г. Озерск на момент обследования (известный статус проживания и жизненный статус).

Исключающими критериями для обеих групп были: участие в ликвидации последствий радиационных аварий; проживание на загрязненных радионуклидами территориях; терапевтическое облучение до взятия образца крови; установленный диагноз злокачественного новообразования (ЗНО), ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и облитерирующего атеросклероза периферических сосудов с тяжелыми осложнениями (острый инфаркт миокарда (ОИМ), мозговой инсульт (МИ), тяжелая сердечная недостаточность и дисциркуляторная энцефалопатия III степени), аллерги-

ческого и аутоиммунного заболевания, острого или обострения хронического инфекционного заболевания на момент взятия образцов крови.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и национального комитета по исследовательской этике, Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и согласие на обработку персональных данных. Наблюдательный совет Южно-Уральского института биофизики дал заключение, что работа проводилась в соответствии этическими и юридическими нормами защиты прав субъектов исследования (протокол Наблюдательного Совета № 4 от 11.11.2021).

Содержание цитокинов определяли в периферической крови методом иммуноферментного анализа. Образцы крови набирали в вакуумные пробирки объемом 10 мл из медиальной или латеральной подкожной вены руки в положении сидя или лежа. Затем кровь отстаивали в течение 30 мин – 1 ч при комнатной температуре. После этого образцы центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. Отделившуюся сыворотку переносили в криопробирки для хранения при температуре –80°C. Перед использованием сыворотку размораживали при комнатной температуре, тщательно промешивая на шейкере.

Иммуноферментный анализ проводили на иммуноферментном анализаторе STAT FAX 4200 (Awareness Technology, США) в соответствии с рекомендациями производителей тест-систем. Использовались следующие тест-системы: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN α , TNF α – Цитокин (Россия); IL-7, IL-17A, IL-18 - Bender Medsystems GmbH (Австрия); IL-12p40 – Biosource (Бельгия); IL-12p70, IL-15 RayBiotech Inc (США); IL-27, IFN γ – eBioscience (США).

Характеристика лиц основной группы и группы сравнения, у которых исследовались цитокины (интерлейкины и интерфероны), представлена в таблице 1. Данные свидетельствуют о том, что при исследовании IL-4, IL-6, IL-8 и IL-12p40 в контроле было больше мужчин, чем в основной группе, IL-7, IL-10, IL-15, IL-17A и IL-18 мужчины преобладали в основных группах, при ис-

следовании остальных цитокинов доля мужчин и женщин была примерно одинаковой. По возрасту основная и группа сравнения статистически значимо отличались лишь при исследовании IL-15, IL-27, IL-35. При исследовании остальных цитокинов возрастные характеристики основной группы и группы сравнения значимо не отличались (табл. 1).

Характер распределения исследованных параметров определяли по методу Колмогорова–Смирнова. Статистический анализ полученных данных проводили по методу Манна–Уитни. Корреляционные зависимости оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена [10]. Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ “STATISTICA 10” [11]. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования цитокинов в сыворотке крови лиц основной и группы сравнения представлены в табл. 2. Не выявлено статистически значимых различий в содержании IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-15, IL-17A, IL-18, IL-27, IL-35 и IFN α . Содержание IFN γ и TNF α в сыворотке крови работников основных групп было статистически значимо выше, при сравнении с соответствующими показателями у лиц группы сравнения (табл. 2), что хорошо согласуется с экспериментальными данными [12–14]. Высокие уровни TNF α у лиц, подвергшихся облучению (основная группа) по сравнению с группой сравнения, выявленные в настоящем исследовании, хорошо согласуются с данными литературы. Влияние внешнего облучения на этот показатель неоднократно отмечалось в исследованиях на культурах клеток *in vitro* [13–16], в экспериментах на животных [12, 17], а также у лиц, подвергшихся внешнему облучению [3, 18–22]. Также отмечено, что с возрастом содержание TNF α в сыворотке крови увеличивается [23].

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой обратной зависимости содержания IL-2 от возраста обследованных в группе сравнения (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r_s = -0,49$; $p = 0,042$) (рис. 1), что хорошо согласуется с данными литературы. Ранее было обнаружено, что экспрессия IL-2 снижается с возрастом у людей и грызунов [24].

Анализ зависимостей содержания цитокинов в периферической крови от суммарной погло-

щенной в костном мозге (КМ) дозы внешнего γ -излучения выявил наличие статистически значимой положительной корреляции для IL-17A ($r_s = 0.24$; $p = 0.018$), IL-35 ($r_s = 0.25$; $p = 0.021$) и TNF α ($r_s = 0.59$; $p = 0.000$) (рис. 2, 3, 4). Влияние внешнего облучения на содержание TNF α отмечены в исследовании, проведенном на культуре кератиноцитов *in vitro* [13]. Также из данных литературы известно, что экспрессия IL-17A повышалась в сыворотке крови мышей, подвергнутых воздействию γ -излучения [25].

Статистически значимая положительная корреляция содержания цитокина и суммарной поглощенной в КМ дозы внутреннего α -излучения, выявлена для IL-18 ($r_s = 0.42$; $p = 0.0001$) и IL-35 ($r_s = 0.34$; $p = 0.0017$) (рис. 5, 6). Кроме этого в результате анализа выявлена статистически значимая обратная зависимость содержания IL-27 ($r_s = -0.42$; $p = 0.0001$) от суммарной поглощенной в КМ дозы внутреннего α -излучения (рис. 7). Несмотря на наличие статистически значимых различий по полу и возрасту в основной группе и контроле, статистически значимой зависимости уровня IL-35 и IL-27 от возраста и пола в исследованных группах не выявлено. Следует отметить, что данных о влиянии α -излучения на сывороточные уровни IL-18, IL-35 и IL-27 в доступной литературе не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у лиц, подвергшихся профессиональному сочетанному (внешнему γ -и внутреннему α -облучению), в отдаленном периоде наблюдалось повышение уровня провоспалительных цитокинов IFN γ и TNF α .

IFN γ – это цитокин, из класса интерферонов типа II, который играет ведущую роль в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. IFN γ является важным активатором макрофагов и индуктором экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС). Повышенный уровень IFN γ , выявленный у работников основной группы, может играть положительную роль при защите от инфекционных заболеваний и рака [26]. Отрицательным моментом является роль IFN γ в качестве основного эфектора в патогенезе аутоиммунитета [27].

TNF α является провоспалительным цитокином, обладающим широким спектром функций. Основными продуцентами TNF α являются моноциты и макрофаги. Способность TNF α акти-

Таблица 1. Характеристика исследованных групп
Table 1. Characteristics of the study groups

Интерлейкин	N	Основная группа				Группа сравнения		
		Доля муж., %	Возраст, лет M; SD (Min–Max)	Суммарная поглощенная в КМ доза внутреннего α-излучения, Гр M; SD (Min–Max)	Суммарная поглощенная в КМ доза внешнего γ-излучения, Гр M; SD (Min–Max)	N	Доля муж., %	Возраст, лет M; SD (Min–Max)
IL-1	19	52.63	68.89; 3.82 (63–76)	0.026; 0.03 (0–0.12)	0.49; 0.37 (0.15–1.83)	16	56.25	66.50; 7.00 (55–76)
IL-2	10	60.0	67.90; 4.33 (63–75)	0.03; 0.04 (0–0.12)	0.52; 0.50 (0.15–1.83)	17	58.82	63.90; 6.74 (55–74)
IL-4	16	37.5	74.94; 5.85 (66–89)	0.08; 0.17 (0–0.64)	0.58; 0.54 (0.05–1.81)	9	66.7	73.78; 4.68 (67–79)
IL-6	81	54.32	77.03; 5.54* (66–89)	0.31; 0.48 (0–2.63)	1.16; 0.82 (0–2.92)	14	71.42	73.57; 4.03 (67–79)
IL-7	22	68.2	69.50; 7.23 (53–79)	0.04; 0.06 (0–0.22)	0.52; 0.48 (0.02–1.83)	21	38.1	72.43; 4.60 (66–81)
IL-8	78	44.9	69.50; 7.23 (53–79)	0.08; 0.14 (0–0.64)	0.52; 0.48 (0.02–1.83)	29	57.14	69.45; 6.99 (55–79)
IL-10	72	68.05	75.44; 5.83* (62–88)	0.34; 0.50 (0–2.63)	1.38; 0.84 (0–3.07)	11	46.67	70.09; 5.30 (61–79)
IL-12p40	17	47.06	74.94; 6.07 (62–88)	0.15; 0.24 (0–0.82)	0.90; 0.76 (0.06–2.35)	7	85.7	71.43; 6.4 (60–77)
IL-12p70	34	67.65	68.68; 9.65 (54–85)	0.04; 0.05 (0–0.22)	0.93; 0.93 (0.0004–2.29)	117	20.51	61.66; 9.66 (41–83)
IL-15	34	59.78	68.68; 9.65* (54–85)	0.01; 0.07 (0–0.64)	0.93; 0.77 (0.0004–2.29)	195	35.38	56.82; 11.94 (24–81)
IL-17A	91	55.21	63.42; 8.85 (51–85)	0.02; 0.04 (0–0.22)	0.43; 0.60 (0.0005–2.29)	119	40.33	56.45; 14.19 (24–83)
IL-18	80	66.25	61.31; 7.24 (52–78)	0.01; 0.03 (0–0.14)	0.17; 0.26 (0.01–1.83)	103	47.57	55.15; 14.10 (24–81)
IL-27	86	59.30*	76.36; 5.64* (56–90)	0.07; 0.12 (0–0.91)	1.19; 0.86 (0.04–6.06)	65	33.84	73; 6.9 (45–89)
IL-35	86	59.30*	76.36; 5.64* (56–90)	0.07; 0.12 (0–0.91)	1.19; 0.86 (0.04–6.06)	65	33.84	73; 6.9 (45–89)
IFNo	23	54.17	72.25; 6.82 (56–89)	0.05; 0.14 (0–0.64)	0.66; 0.53 (0.05–1.81)	31	47.83	64.74; 10.37 (46–79)
IFNγ	111	63.96	71.15; 8.62 (55–88)	0.20; 0.41 (0–2.63)	0.87; 0.8 (0–2.92)	103	47.57	61.68; 10.15 (40–78)
TNFα	73	73.97	76.14; 5.62 (62–88)	0.34; 0.48 (0–2.63)	1.43; 0.72 (0.06–2.99)	44	63.63	67.36; 9.79 (45–80)

Примечание. КМ — костный мозг; M — среднее; SD — стандартное отклонение; (Min–Max) — минимум–максимум.

*Статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0.05$).

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови лиц исследованных групп
Table 2. Cytokine levels in blood serum of the study groups

Показатель	Основная группа			Группа сравнения		<i>p</i> -value
	<i>M</i> ; <i>SD</i> (Min–Max)	<i>Me</i> (Q1–Q3)		<i>M</i> ; <i>SD</i> (Min–Max)	<i>Me</i> (Q1–Q3)	
IL-1. $\times 10^{-9}$ г/л	42.69; 40.43 (2.2–170.4)	28.30 (14.56–60.6)		47.13; 24.25 (3.6–94.1)	44.10 (32.1–67.85)	0.33
IL-2. $\times 10^{-9}$ г/л	3.44; 5.26 (0–13.49)	0.01 (0–8.09)		3.59; 5.86 (0–20.52)	1.16 (0–3.23)	0.8
IL-4. $\times 10^{-9}$ г/л	0.05; 0.22 (0–0.9)	0.00 (0–0)		0.02; 0.06 (0–0.167)	0.00 (0–0)	0.76
IL-6. $\times 10^{-9}$ г/л	2.89; 6.56 (0–40.7)	0.40 (0–3.2)		2.47; 3.97 (0–14.80)	1.34 (0–2.6)	0.79
IL-7. $\times 10^{-9}$ г/л	26.91; 35.17 (0–81)	0.00 (0–68)		1.34; 5.66 (0–25.95)	0.00 (0–0)	0.83
IL-8. $\times 10^{-9}$ г/л	56.36; 100.17 (0–686)	6.29 (0–92)		53.38; 68.88 (0–321.59)	27.68 (0–91.66)	0.21
IL-10. $\times 10^{-9}$ г/л	8.82; 50.80 (0–404.10)	0.00 (0–0.40)		23.04; 67.51 (0–224.95)	0.00 (0–0)	0.64
IL-12p40. $\times 10^{-9}$ г/л	96.82; 71.95 (9.128–294.6)	89.36 (48.19–123.4)		84.65; 39.63 (46.23–152.2)	74.74 (51.36–122.5)	0.9
IL-12p70. $\times 10^{-9}$ г/л	2.66; 13.54 (0–79.16)	0.00 (0–0.2)		4.26; 37.40 (0–403.2)	0.00 (0–0)	0.27
IL-15. $\times 10^{-9}$ г/л	560.65; 3752.86 (0–35968)	9.28 (0–109.65)		198.12; 522.54 (0–4943.58)	8.60 (0–125.85)	0.94
IL-17. $\times 10^{-9}$ г/л	1.44; 2.41 (0–12.78)	0.41 (0–1.82)		6.69; 30.30 (0–231.6)	0.61 (0–1.7)	0.24
IL-18. $\times 10^{-9}$ г/л	45.94; 58.36 (0–238)	8.35 (0–87.9)		51.44; 106.54 (0–445.4)	0.00 (0–43.25)	0.55
IL-27. $\times 10^{-9}$ г/л	18.63; 16.75 (0.04–48.3)	22.25 (0.55–32.6)		14; 14.9 (0.4–28.7)	1.0 (0.5–29.4)	0.12
IL-35. $\times 10^{-9}$ г/л	86.72; 141.2 (0–1104.6)	38.03 (1.8–126.9)		77.00; 85.1 (0–327.6)	45.4 (5.2–129.9)	0.95
IFNo. $\times 10^{-9}$ г/л	7.15; 17.83 (0–87.03)	2.20 (0–5.64)		4.17; 10.01 (0–46.15)	0.00 (0–5.28)	0.32
IFN γ . $\times 10^{-9}$ г/л	134.66; 373.53 (0–1845)	1.26 (0–35.82)		68.99; 185.24 (0–1625)	31.20 (0–55.8)	0.008*
TNF α . $\times 10^{-9}$ г/л	1.95; 1.21 (0–4.24)	1.35 (1.19–3.10)		0.28; 0.60 (0–2.05)	0 (0–0)	0.00*

Примечание. *M* – среднее; *SD* – стандартное отклонение; (Min–Max) – минимум–максимум; *Me* – медиана; (Q1–Q3) – 25 и 75 процентиль.

*Статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0.05$).

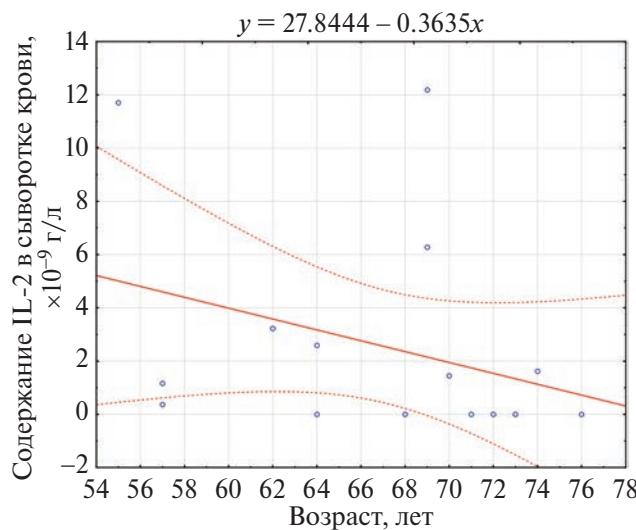


Рис 1. Зависимость содержания IL-2 в сыворотке крови лиц в группе сравнения от возраста.

Fig. 1. Levels of IL-2 in blood serum of the comparison group in relation to age

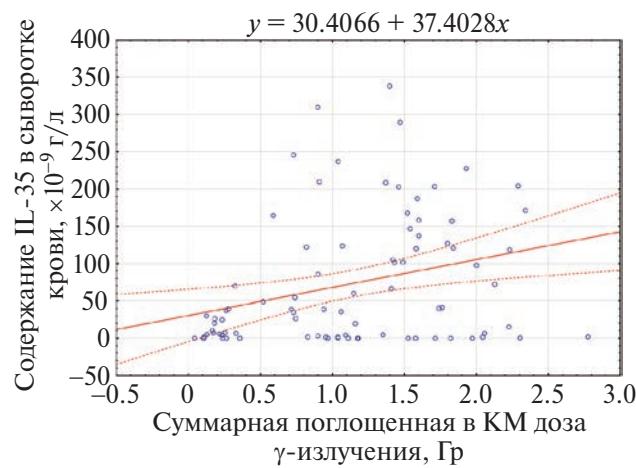


Рис. 3. Зависимость содержания IL-35 в сыворотке крови лиц основной группы от суммарной поглощенной в КМ дозы γ -излучения.

Fig. 3. Levels of IL-35 in blood serum of Mayak PAworkers in relation to the cumulative bone marrow absorbed dose from external γ -exposure.

вировать лейкоциты опосредованно через стимуляцию продукции IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ делает его важным фактором противовирусной и противопаразитарной защиты.

Высокие уровни TNF α у лиц, подвергшихся облучению (основная группа) по сравнению с контролем, выявленные в настоящем исследовании, могут позитивно сказаться на состоянии противоинфекционного иммуните-

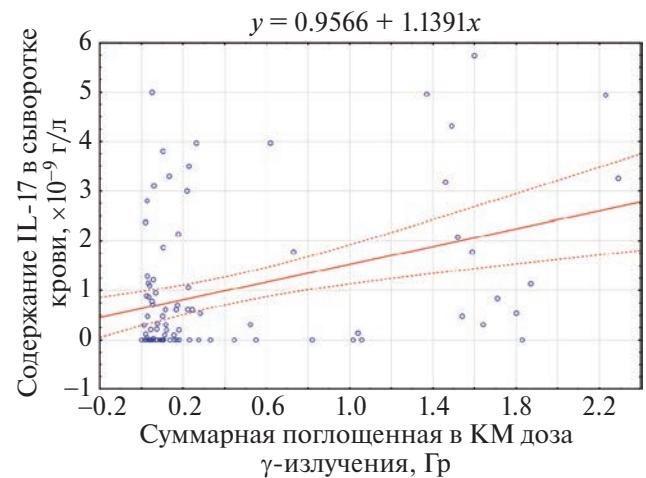


Рис. 2. Зависимость содержания IL-17A в сыворотке крови лиц основной группы от суммарной поглощенной в КМ дозы внешнего γ -излучения.

Fig. 2. Levels of IL-17A in blood serum of Mayak PAworkers in relation to the cumulative bone marrow absorbed dose from external γ -exposure

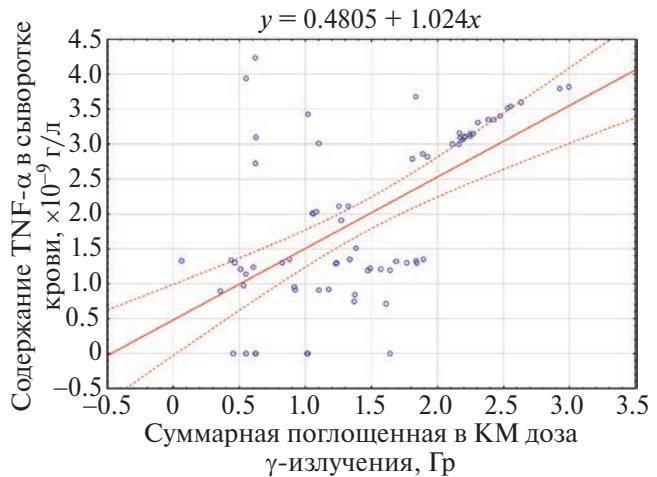


Рис. 4. Зависимость содержания TNF α в сыворотке крови лиц основной группы от суммарной поглощенной в КМ дозы γ -излучения.

Fig. 4. Levels of TNF α in blood serum of Mayak PAworkers in relation to the cumulative bone marrow absorbed dose from external γ -exposure.

та. Физиологически TNF α является важным компонентом нормального иммунного ответа. TNF α может активировать иммунную систему для регулирования, однако несоответствующая или чрезмерная продукция TNF α может быть вредной и привести к развитию таких заболеваний, как ревматоидный артрит [28], воспалительные заболевания кишечника [29, 30, 31], псoriатический артрит, псориаз [32], и неинфекционныйuveit.

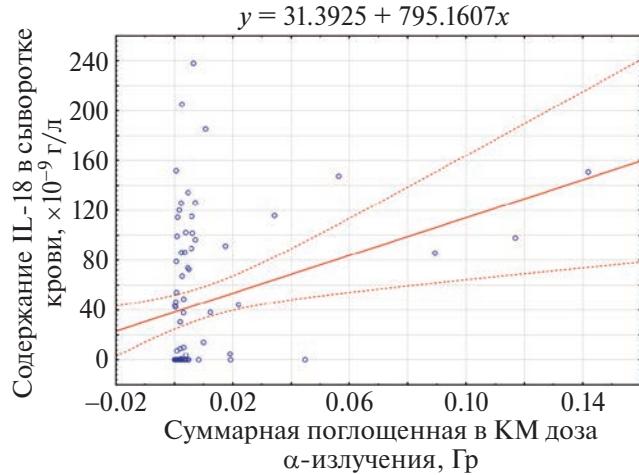


Рис. 5. Зависимость содержания IL-18 в сыворотке крови лиц основной группы от суммарной поглощенной в КМ дозы α -излучения.

Fig. 5. Levels of IL-18 in blood serum of Mayak PAworkers in relation to the cumulative bone marrow absorbed dose from internal α -exposure.

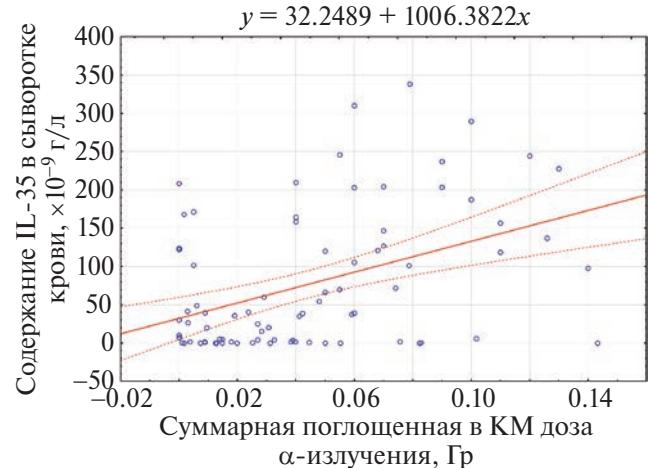


Рис. 6. Зависимость содержания IL-35 в сыворотке крови лиц основной группы от суммарной поглощенной в КМ дозы α -излучения.

Fig. 6. Levels of IL-35 in blood serum of Mayak PAworkers in relation to the cumulative bone marrow absorbed dose from internal α -exposure.

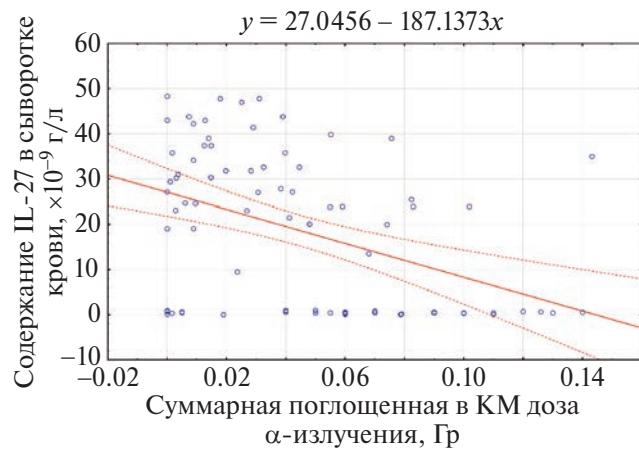


Рис. 7. Зависимость содержания IL-27 в сыворотке крови лиц основной группы от суммарной поглощенной в КМ дозы α -излучения.

Fig. 7. Levels of IL-27 in blood serum of Mayak PAworkers in relation to the cumulative bone marrow absorbed dose from internal α -exposure.

IL-17A – провоспалительный цитокин, секретируемый активированными Т-лимфоцитами, индуцирующий созревание CD34⁺-гематопоэтических предшественников в нейтрофилы. В настоящем исследовании количество IL-17A у работников основной группы статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя в контроле, однако, в основной группе этот показатель статистически значимо увеличивался с увеличением суммарной поглощенной в КМ дозы внешнего γ -излучения. Предполагается, что клетки Th17 участвуют в патогенезе различ-

ных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз и воспалительные заболевания кишечника. IL-17A играет регулирующую роль в защите хозяина и хроническом воспалении, которое приводит к повреждению тканей и аутоиммунитету. Таким образом, IL-17A связывает врожденный и адаптивный иммунитет и оказывает как благотворное, так и патологическое воздействие на иммунную систему [33].

IL-18 – провоспалительный цитокин, принадлежащий к семейству интерлейкина 1, синтезируется макрофагами и другими клетками организма и играет значительную роль в инфекционных и аутоиммунных заболеваниях. После формирования лиганд-рецепторного комплекса к нему присоединяется адаптерный белок MyD88 и киназа IRAK1, запускающая сигнальный путь, активирующий провоспалительный фактор транскрипции NF- κ B. В настоящем исследовании содержание IL-18 в сыворотке крови работников основной группы положительно коррелировало с суммарными поглощенными в КМ дозами внутреннего α -излучения, что может указывать на наличие воспалительных процессов. В настоящее время имеется достаточно доказательств роли IL-18 в различных инфекционных, метаболических или воспалительных заболеваниях, таких как вирусные инфекции, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, болезнь Крона [34].

IL-27 является членом семейства цитокинов IL-12. IL-27 экспрессируется антигенпрезентирующими клетками и взаимодействует со специфическим рецепторным комплексом клеточной поверхности, известным как рецептор IL-27 (IL-27R). IL-27 индуцирует дифференцировку различных популяций Т-клеток в иммунной системе, а также активирует IL-10. IL-27 проявляет как про-, так и противовоспалительную активность при различных аутоиммунных заболеваниях: ревматоидном артрите, рассеянном склерозе, колите, волчанке, псориазе, диабете 1-го типа и увеите, о чем свидетельствуют данные, полученные в экспериментальных моделях этих аутоиммунных заболеваний [35]. Точная роль IL-27 в контексте инфекционных заболеваний остается предметом дискуссий и активных исследований. Кроме того, поскольку недавний интерес был сосредоточен на клиническом лечении острых и хронических инфекций и опасного для жизни "цитокинового шторма" при сепсисе, гипотетическую модель для объяснения двухфазной роли IL-27 на ранней и поздней фазах иммунного ответа, для согласования его известных про- и противовоспалительных функций еще необходимо уточнять [36]. Недавние исследования кардиомиоцитов и эндотелия сосудов продемонстрировали механизмы, с помощью которых IL-27 может потенциально модулировать атеросклероз. Активация рецептора IL-27 также наблюдалась в атеросклеротических бляшках. Кроме того, уровни циркулирующего IL-27 были повышены у пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда [37]. Таким образом, снижение содержания IL-27 с увеличением доз внутреннего α -облучения, выявленное в настоящем исследовании, не может быть однозначно истолковано и требует дальнейшего изучения.

IL-35 представляет собой димерный белок, состоящий из цепей IL-12 α и IL-27 β . По сравнению с этими двумя родственными интерлейкинами, IL-35 способен передавать сигналы только через одну из вышеупомянутых цепей. IL-35 секретируется регуляторными Т-клетками (T reg), регуляторными В-клетками (B reg) и регуляторными Т-клетками CD8+. IL-35 подавляет воспалительные реакции иммунных клеток. IL-35 конститутивно не экспрессируется в тканях, но ген, кодирующий IL-35, транскрибируется эндотелиальными клетками сосудов, гладкомышечными клетками и моноцитами после активации провоспалительными стимулами. IL-35 обладает избирательной активностью в отношении различных субпопуляций Т-клеток; вызывает

пролиферацию популяций клеток T reg, но снижает активность популяций Th17 клеток.

Результаты настоящего исследования показали, что содержание IL-35 в сыворотке крови работников основной группы статистически значимо увеличивалось с увеличением суммарных доз внутреннего α -излучения, что может быть неблагоприятным признаком. Ранее было показано, что высокий уровень IL-35 коррелировал с худшим прогнозом при раке молочной железы. При раке легких наблюдалась отрицательная корреляция между манифестацией заболевания и содержанием IL-35 в сыворотке крови пациентов. Сопоставимый или повышенный уровень IL-35 выявлен в сыворотке крови у пациентов с ревматоидным артритом [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате настоящего исследования установлено, что в сыворотке крови лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, было повышено содержание IFN γ и TNF α . Кроме того, установлено, что содержание IL-18 и IL-35 в сыворотке крови работников увеличивалось с увеличением суммарной поглощенной в КМ дозы внутреннего α -излучения, а концентрация IL-17A, IL-35 и TNF α – с увеличением суммарной поглощенной в КМ дозы внешнего γ -излучения. Внутреннее α -облучение угнетало секрецию IL-27 в сыворотке крови работников, подвергшихся хроническому облучению. Содержание противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови лиц, подвергшихся облучению, не отличалось от соответствующих показателей в группе сравнения. Полученные результаты позволяют предположить, что профиль экспрессии исследованных цитокинов был смещен в воспалительную сторону в отдаленном периоде хронического облучения.

Анализ литературных данных свидетельствует о неоднозначной роли повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов в патогенезе патологических процессов. Наряду с протективной ролью при инфекционных заболеваниях, их повышенный уровень может стать триггерным фактором в развитии сепсиса, аутоиммунной патологии, ухудшить прогноз течения злокачественных новообразований.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Настоящее исследование выполнено при поддержке Федерального медико-биологического

агентства России в рамках Государственного контракта от 15 июня 2021 г. № 11.313.21.2.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Minafra L., Bravatà V. Cell and molecular response to IORT treatment. *Translat. Cancer Res.* 2014;3(1):32–47.
DOI: 10.3978/j.issn.2218-676X.2014.02.03.
2. Hader M., Frey B., Fietkau R. et al. Immune biological rationales for the design of combined radio- and immunotherapies. *Cancer Immunol. Immunother.* 2020;69(2):293–306.
DOI: 10.1007/s00262-019-02460-3.
3. Li K., Chen Y., Li X., Lei S. et al. Alteration of cytokine profiles in uranium miners exposed to long-term low dose ionizing radiation. *Sci. World J.* 2014;2014:216408.
DOI: 10.1155/2014/216408.
4. Gyuleva I., Djounova J., Rupova I. Impact of Low-Dose Occupational Exposure to Ionizing Radiation on T-Cell Populations and Subpopulations and Humoral Factors Included in the Immune Response. *Dose Response.* 2018;16(3):1559325818785564.
DOI: 10.1177/1559325818785564.
5. Lumniczky K., Impens N., Armengol G. et al. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. *Environ. Int.* 2021;149:106212.
DOI: 10.1016/j.envint.2020.106212.
6. Rybkin V., Bannikova M., Adamova G. Immunological markers of chronic occupational radiation exposure. *Health Phys.* 2018;115(1):108–113.
DOI: 10.1097/HP.0000000000000855.
7. Birchall A., Vostrotin V., Puncher M. et al. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013) for internally deposited plutonium: an overview. *Radiat. Prot. Dosim.* 2017;176:10–31.
DOI: 10.1093/rpd/ncx195.
8. Vasilenko E.K., Scherpelz R.I., Gorelov M.V. et al. External dosimetry reconstruction for Mayak workers. AAHP Special Session Health Physics Society Annual Meeting. 2010. Available at: http://www.hps1.org/aahp/public/AAHP_Special_Sessions/2010_Salt_Lake_City/pm-1.pdf Accessed January 18, 2023.
9. Azizova T.V., Day R.D., Wald N. et al. The “Clinic” medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys.* 2008;94(5):449–458.
DOI: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер с англ. М.: Практика, 1999. – 459 с. [Glanc S. Primer of biostatistics. M.: Praktika; 1999. 459 p. (In Russ)]
11. “STATISTICA” TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA.
12. Жетписбаев Б.А., Кыдырмoldина А.Ш., Толепбергенова М.Ж. и др. Динамика изменений провоспалительных цитокинов в отдаленном периоде после воздействия различных доз гамма-радиаций. *Вестн. КазНМУ.* 2014;4:242–245. [Zhetpisbaev B.A., Kydyrmoldina A.Sh., Tolepbergenova M.Zh. et al. Dinamika izmenenii provospalitel'nykh tsitokinov v otdalennom periode posle vozdeistviya razlichnykh doz gamma-radiatsii = Dynamics of changes in proinflammatory cytokines in the remote period after the impact of different doses of gamma radiation. *Vestnik KazNMU.* 2014;4:242–245. (In Russ)]
13. Zhang Q., Zhu L., Wang G. et al. Ionizing radiation promotes CCL27 secretion from keratinocytes through the cross talk between TNF α and ROS. *J. Biochem. Molec. Toxicol.* 2017;31(3)e21868.
DOI: 10.1002/jbt.21868
14. Bouges E., Segers C., Lebeer S. et al. Human intestinal organoids and microphysiological systems for modeling radiotoxicity and assessing radioprotective agents. *Cancers.* 2023;15:5859.
DOI: 10.3390/cancers15245859.
15. Pal S., Yadav P., Sainis K.B., Shankar B.S. TNF- α and IGF-1 differentially modulate ionizing radiation responses of lung cancer cell lines. *Cytokine.* 2018 Jan;101:89–98.
DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.015.
16. Stelcer E., Kulcenty K., Rucinski M. et al. Ionizing radiation exposure of stem cell-derived chondrocytes affects their gene and microRNA expression profiles and cytokine production. *Sci. Rep.* 2021;11(1):7481.
DOI: 10.1038/s41598-021-86230-1.
17. Nielsen S., Bassler N., Grzanka L. et al. Proton scanning and X-ray beam irradiation induce distinct regulation of inflammatory cytokines in a preclinical mouse model. *Int. J. Radiat. Biol.* 2020;96(10):1238–1244
doi.org/10.1080/09553002.2020.1807644.
18. Senyuk O.F., Kavsan V.M., Muller W.E. Long-term effects of low-dose irradiation on human health. *Cell. Molec. Biol.* 2002;48(4):393–409.
DOI: 10.1093/jrr/rrz059.
19. Damm R., Pech M., Haag F. et al. TNF- α Indicates Radiation-induced Liver Injury After Interstitial High Dose-rate Brachytherapy. *In Vivo.* 2022;36(5):2265–2274.
DOI: 10.21873/invivo.12955.
20. Aneva N., Zaharieva E., Katsarska O. et al. Inflammatory profile dysregulation in nuclear workers occupationally exposed to low-dose gamma radiation. *J. Radiat. Res.* 2019;60(6):768–770.
DOI: 10.1093/jrr/rrz059.
21. Аклеев А.А., Долгушин И.И. Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдаленные сроки. *Радиация и риск.* 2018;27(2):76–85.

- DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-76-85. [Akleev A.A., Dolgushin I.I. Osobennosti immunnogo statusa u lyudei, perenesshikh khroniceskii luchevoy sindrom, v ottalennye sroki = Immune status of persons with CRS at later time points. Radiatsiya i risk. 2018;27(2):76–85. (In Russ.)]
22. Гришина Л.В. Распространенность иммунопатологических синдромов и характеристика иммунной системы у лиц, подвергшихся влиянию малых доз радиации: Автoref. дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск, 2004. 23 с. [Grishina L.V. Rasprostranennost' immunopatologicheskikh sindromov i kharakteristika immunnoi sistemy u lits, podvergshikhsya vliyaniyu malykh doz radiatsii = The prevalence of immunopathological syndromes and characteristics of the immune system in individuals exposed to low doses of radiation: Avtorefat dissertatsii na soiskanie uchenoi stepeni kandidata biologicheskikh nauk = Ph. D. Med. Sci. Thesis. Novosibirsk; 2004. 23 p. (In Russ.)]
23. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Arxiv vnutrenniej meditsiny*. 2020;10(6):414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421 [Topolyanskaya S.V. Faktor nekroza opuholi-al'fa i vozrast-associirovannaya patologiya = Tumor necrosis factor-alpha and age-related pathologies. *Arxiv Vnutrenniej Mediciny*. 2020;10(6):414–421. (In Russ.)]
24. Morel D., Robert C., Paragios N. et al. Translational Frontiers and Clinical Opportunities of Immunologically Fitted Radiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2024 Jun 3;30(11):2317-2332. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3632.
25. Wang L.P., Wang Y.W., Wang B.Z. et al. Expression of interleukin-17A in lung tissues of irradiated mice and the influence of dexamethasone. *Sci. World J.* 2014; Article ID 251067:7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/251067> Accessed January 19, 2023.
26. Kak G., Raza M., Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol. Concepts*. 2018;9(1):64–79. <https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0007>.
27. Akiyama Y., Harada K., Miyakawa J. et al. Th1/17 polarization and potential treatment by an anti-interferon- γ DNA aptamer in Hunner-type interstitial cystitis. *Science*. 2023;26(11):108262. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108262.
28. D'Souza B.N., Yadav M., Chaudhary P.P. et al. Derivation of novel metabolic pathway score identifies alanine metabolism as a targetable influencer of TNF-alpha signaling. *Heliyon*. 2024;10(13):e33502. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33502.
29. Adegbola S.O., Sahnani K., Warusavitarne J. et al. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2244. DOI: 10.3390/ijms19082244.
30. Liang Y., Li Y., Lee C. et al. Ulcerative colitis: molecular insights and intervention therapy. *Mol. Biomed.* 2024;5(1):42. DOI: 10.1186/s43556-024-00207-w.
31. Levin A.D., Wildenberg M.E., van den Brink G.R. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Crohns Colitis*. 2016;10:989–997. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw053.
32. Celis R., Cuervo A., Ramirez J. et al. Psoriatic Synovitis: Singularity and Potential Clinical Implications. *Front. Med. (Lausanne)*. 2019;6:14. DOI: 10.3389/fmed.2019.00014.
33. Shabgah A.G., Fattahi E., Shahneh F.Z. Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2014;31(4):256-61. DOI: 10.5114/pdja.2014.40954.
34. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol. Rev.* 2018;281(1):138–153. DOI: 10.1111/imr.12616.
35. Meka R.R., Venkatesha S.H., Dudics S. et al. IL-27-induced modulation of autoimmunity and its therapeutic potential. *Autoimmun. Rev.* 2015;14(12):1131-1141. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.08.001.
36. Morita Y., Masters E.A., Schwarz E.M. et al. Interleukin-27 and Its Diverse Effects on Bacterial Infections. *Front. Immunol.* 2021;12:678515. DOI: 10.3389/fimmu.2021.678515.
37. Jafarizade M., Kahe F., Sharfaei S. et al. The Role of Interleukin-27 in Atherosclerosis: A Contemporary Review. *Cardiology*. 2021;146:517–530. DOI: 10.1159/000515359.
38. Ye C., Yano H., Workman C.J. et al. Interleukin-35: Structure, Function and Its Impact on Immune-Related Diseases. *Interferon Cytokine Res.* 2021;41(11):391–406. DOI: 10.1089/jir.2021.0147.

Cytokine Levels in Individuals Occupationally Exposed to Ionising Radiation

V. L. Rybkina¹, D. S. Oslina^{1,*}, T. V. Azizova¹, E. D. Drugova², G. V. Adamova¹

¹*South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyersk, Russia*

²*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

*E-mail: clinic@subi.su

Cytokines are proteins produced by various cells of the body and are intercellular messengers. They perform many functions that are very important for understanding the pathogenesis of early and late effects of exposure, their prevention and treatment. The purpose of this work was to study the cytokine profile in individuals exposed to chronic occupational exposure. The main group consisted of employees of the Mayak nuclear industry enterprise who were exposed to chronic exposure as a result of their professional activities. The control group consisted of residents of the city of Ozyersk, Chelyabinsk region, who were not exposed to chronic exposure as a result of their professional activities. The study used enzyme immunoassay, which was carried out in accordance with the instructions of the manufacturers of the test systems. Statistical analysis of the obtained data was carried out using the Mann–Whitney method. Serum levels of IFN γ and TNF α were increased in the occupationally exposed group. In addition, it was found that the content of IL-18 и IL-35 in blood serum increased with an increase in the dose of internal α -irradiation to the red bone marrow (RBM), and the concentration of IL-17A, IL-35 и TNF α – with an increase in the dose of external irradiation on the RBM. External γ -irradiation suppressed the expression of IL-27 in the blood serum of workers. The content of anti-inflammatory cytokines in the blood serum of exposed individuals was not changed. The results obtained allow us to conclude that the expression profile of the studied cytokines was shifted to the inflammatory side in the long-term period after the end of occupational exposure.

Keywords: Occupation irradiation, ELISA, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, interferons

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыбкина Валентина Львовна (Rybkin Valentina L'vovna), 0000-0001-5096-9774, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Южно-Уральский институт биофизики” Федерального медико-биологического агентства России, г. Озёрск, Россия (South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyersk, Russia); e-mail: clinic@subi.su

Ослина Дарья Сергеевна (Oslina Darya Sergeevna), 0000-0003-4757-7969, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Южно-Уральский институт биофизики” Федерального медико-биологического агентства России, г. Озёрск, Россия (South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyersk); e-mail: oslina@subi.su

Азизова Тамара Васильевна (Azizova Tamara Vasil'evna), 0000-0001-6954-2674, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Южно-Уральский институт биофизики” Федерального медико-биологического агентства России, г. Озёрск, Россия (South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyersk, Russia); e-mail: clinic@subi.su

Другова Елена Дмитриевна (Drugova Elena Dmitrievna), 0000-0002-9304-7371, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия (N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia); e-mail: clinic@subi.su

Адамова Галина Владимировна (Adamova Galina Vladimirovna), 0000-0002-8776-4104, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Южно-Уральский институт биофизики” Федерального медико-биологического агентства России, г. Озёрск, Россия (South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyersk, Russia); e-mail: clinic@subi.su

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

РАДИАЦИОННАЯ ЦИТОГЕНЕТИКА

УДК 612.112.94:575.224.23:614.876:57.087.1

КОНТРОЛЬНЫЕ УРОВНИ ТРАНСЛОКАЦИЙ В КУЛЬТУРАХ
ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЛЮДЕЙ,
ОПРЕДЕЛЕННЫЕ С ПОМОЩЬЮ ТРЕХЦВЕТНОГО
FISH-ОКРАШИВАНИЯ

© 2024 г. Е. Е. Ломоносова, В. Ю. Нугис*, М. Г. Козлова, В. А. Никитина

Государственный научный центр Российской Федерации –

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

*E-mail: nugisvju@list.ru

Поступила в редакцию 7.02.2024 г.

После доработки 20.06.2024 г.

Принята к публикации 11.09.2024 г.

Представлены результаты использования трехцветного FISH-окрашивания хромосом (ДНК-пробы к 1, 4 и 12 парам хромосом) для исследования контрольного уровня транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови 35 относительно здоровых доноров-добровольцев в возрасте от 21 года до 72 лет. Такие сведения необходимы для ретроспективного установления как самого факта переоблучения, так и для адекватной оценки полученной дозы. Основную массу регистрируемых окрашенных перестроек составили транслокации, частота которых существенно в 3,3 раза превышала уровень нестабильных аберраций (дицентрики и ацентрики). При этом наблюдалась корреляционная зависимость умеренной силы уровня FISH-транслокаций от возраста доноров, а пол никак не сказывался на этом показателе. Также не было обнаружено существенного влияния различных видов медицинского диагностического облучения, курения и заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на исследуемый индекс повреждения хромосом. В целом обнаруженные частоты транслокаций в геном-эквивалентных клетках в их связи с возрастом достаточно хорошо согласовывались с результатами международных исследований.

Ключевые слова: культура лимфоцитов периферической крови, контрольная группа, трехцветный FISH-метод, транслокации, ретроспективная оценка дозы

DOI: 10.31857/S0869803124060031, **EDN:** NDMOFF

В настоящее время в рамках биологической индикации дозы для ее ретроспективной оценки рекомендуется использование FISH-окрашивания хромосом культурируемых лимфоцитов периферической крови с помощью цельнохромосомных ДНК-зондов [1]. Для этого необходимо получить как кривые доза–эффект для транслокаций, построенные по результатам облучения крови *in vitro*, так и иметь представление о фоновых уровнях этих перестроек хромосом в контрольных группах. Действительно, для получения калибровочных зависимостей обычно используют кровь трех-пяти доноров. Возможные же колебания величин фоновых уровней у разных людей и влияние на них других факторов (возраст, курение и т.п.) требует отдельных исследований. Такие вариации могут оказывать влияние как на само установление факта переоблучения, так и на адекватную оценку полученной дозы. Обзор научных данных о фоновых уровнях FISH-ре-

гистрируемых транслокаций был сделан нами в статье [2].

Для ретроспективной оценки дозы также были получены уравнения дозовых зависимостей для транслокаций, идентифицируемых с помощью трехцветного FISH-окрашивания [3]. При этом для сравнения использовали ДНК-зонды к 1, 4 и 12 и к 2, 3 и 8 парам хромосом. Было показано отсутствие существенных различий между зависимостями, полученными с разными наборами ДНК-проб. Учитывая это, в настоящей статье были решено оценить контрольные значения FISH-регистрируемых перестроек хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови доноров-добровольцев с использованием набора ДНК-зондов к 1, 4 и 12 парам хромосом.

Необходимо отметить, что для практических целей биологической индикации дозы от слу-

чайного облучения наибольшее значение имеет знание величин не спонтанной частоты повреждений хромосом и даже не фоновых значений, а именно их контрольного уровня. Здесь под фоновой частотой подразумевается величина частоты aberrаций хромосом, индуцируемых только естественными источниками ионизирующих излучений. Контрольные же величины для какого-либо контингента или популяции могут иметь составляющей, например, последствия воздействия широко распространенных источников медицинского характера, избежать влияния которых оказывается очень сложно, и они становятся реальной составляющей общего фона, как от естественных, так и искусственных источников радиации без возникновения аварийной ситуации.

В работе [4], посвященной сравнению контрольных цитогенетических данных, полученных при классической окраске хромосом разными и отечественными лабораториями, при отборе доноров следовали следующим критериям: 1) отсутствие в течение всей жизни профессионального или аварийного контакта с ионизирующей радиацией; 2) отсутствие в течение ближайших 5 лет до исследования лучевой или химиотерапии и значимых диагностических процедур с использованием любых радиационных источников; 3) проживание на территориях, не отнесенных к экологически неблагоприятным по действию любого фактора. При этом допускается наличие плановых рентгенологических обследований [5]. Более того, в работе Sorokine-Durm et al. (2000) говорится, что радиационная авария вообще может быть связана с людьми, которые ранее подвергались профессиональному воздействию радиации или других генотоксичных агентов, и поэтому единственной информацией, которую важно знать относительно контрольных субъектов, является их возраст и привычка к курению [6].

В целом в настоящей работе при отборе обследуемого контингента исходили из критериев, задекларированных в статьях [4, 5]. Но, так как в данной статье речь идет в основном о таких стабильных перестройках, как транслокации, то поэтому исключались лица, подвергавшиеся терапевтическому (но не диагностическому) медицинскому радиационному воздействию; жители загрязненных территорий; работники, участвовавшие в дезактивационных мероприятиях или подвергавшиеся другому профессиональному облучению в независимости от сроков, когда эти события имели место быть.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Материалом для данных цитогенетических исследований послужила кровь, полученная из кубитальной вены 35 относительно здоровых доноров. В эту группу вошли как люди, специально отобранные для данного исследования, так и три человека, кровь которых использовалась в экспериментах с ее облучением *in vitro* [3]. В общей сложности хромосомный анализ был проведен у 21 женщины и 14 мужчин в возрасте от 24 до 72 лет и от 21 до 47 лет соответственно (все – русские). Забор крови производили в пластиковые пробирки для взятия крови BD Vacutainer объемом 10 мл с гепарином лития ("Becton Dickinson", США).

Перед венопункцией все доноры подписали добровольное информированное согласие, в котором были разъяснены цели исследования и объяснены возможные риски и неудобства, связанные с участием в нем, разъяснено, как будет использована полученная информация.

Также все доноры-добровольцы заполнили "Персональный медицинский опросник" для фиксации сведений по некоторым моментам профессиональной деятельности, осуществленным медицинским рентгеновским процедурам, перенесенным до взятия крови инфекционным болезням, и отношения обследованных лиц к курению. Отметим, что в данном опроснике отсутствовали вопросы о потреблении алкоголя в связи с ограниченной возможностью, с нашей точки зрения, получения честных ответов. Кроме того, существенное влияние алкоголя на уровни aberrаций хромосом по данным научной литературы наблюдалось только у хронических алкоголиков (см. обзор [2]), каковые в обследованной нами группе отсутствовали. В табл. 1 приведены некоторые данные, полученные из этих персональных медицинских опросников.

Все приведенные процедуры соответствовали этическим стандартам институционального и национального комитета по исследовательской этике, Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом при ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 41 от 15 февраля 2021 г.).

Для анализа aberrаций хромосом был использован трехцветный FISH-метод с набором ДНК-зондов к 1, 4 и 12 парам хромосом.

Таблица 1. Сведения, полученные из персональных медицинских опросников и касающиеся медицинских рентгеновских процедур и инфекционных болезней, перенесенных донорами до взятия у них крови, и их отношения к курению

Table 1. Information obtained from personal health questionnaires regarding medical X-ray procedures and infectious diseases experienced by donors prior to blood collection and their attitudes towards smoking

№ п/п	Ф.И.О.	Пол	Возраст, лет	Перенесенный COVID-19	ОРВИ	Куре- ние	Медицинская рентгенодиагностика		
							стоматология: когда	флюорография	ежегодная разная локализация (когда)
1	А.Г.А.	Ж	47	нет	нет	нет	свыше 1 года назад	да	нет
2	Ж.А.С.	М	21	нет	нет	нет	нет	нет	нет
3	К.И.В.	Ж	38	нет	нет	раньше	в последние 6–12 мес.	нет	нет
4	М.Б.И	М	26	нет	нет	нет	нет	нет	нет
5	Б.В.А.	М	28	нет	нет	раньше	в последние 6 мес.	да	нет
6	Б.Г.М.	Ж	33	да	нет	нет	в последние 6–12 мес.	нет	КТ почки (2020)
7	З.А.Ю.	М	45	нет	нет	раньше	свыше 1 года назад	нет	легкие (2019)
8	К.М.Г.	Ж	60	нет	нет	нет	нет	да	нет
9	К.С.В.	Ж	27	нет	нет	нет	свыше 1 года назад	нет	колено (4 раза за 10 лет)
10	К.Г.В.	Ж	34	нет	нет	да	нет	да	нет
11	К-В.С.В.	М	29	да	нет	нет	нет	нет	КТ легких
12	Л.Е.Е.	Ж	31	нет	нет	нет	свыше 1 года назад	нет	нет
13	Н.В.А.	Ж	47	нет	нет	сейчас	свыше 1 года назад	да	
14	Н.О.В.	Ж	34	да	нет	нет	нет	нет	голеностопный сустав (2020)
15	О.А.С.	М	47	да	да	раньше	свыше 1 года назад	да	нет
16	Р.А.А.	Ж	24	да	да	раньше	свыше 1 года назад	нет	легкие (2014)
17	Б.Н.И.	Ж	72	да	нет	нет	нет	да	нет
18	Б.Г.П.	Ж	68	нет	нет	нет	свыше 1 года назад	да	КТ легких (2018, 2019, 2020)
19	У.Д.Ю.	Ж	27	да	да	раньше	в последние 6–12 мес.	нет	КТ головы, рентген шеи (2022)
20	Г.А.А.	М	39	нет	нет	раньше	свыше 1 года назад	нет	грудная клетка (2020)

Таблица 1. Окончание

№ п/п	Ф.И.О.	Пол	Возраст, лет	Перенесенный COVID-19	ОРВИ	Куре- ние	Медицинская рентгенодиагностика		
							стоматология: когда	ежегодная флюорография	разная локализация (когда)
21	Г.И.А.	Ж	38	нет	нет	нет	в последние 6–12 мес.	нет	грудная клетка (2022)
22	С.Н.В.	Ж	51	да	нет	раньше	в последние 6 мес.	да	нет
23	С.Ю.Б.	Ж	39	нет	нет	сейчас	свыше 1 года назад	да	грудная клетка (2017)
24	Ф.Ю.А.	М	36	нет	нет	нет	в последние 6–12 мес.	нет	панорама ребер (2022)
25	П.Е.В.1	Ж	46	нет	да	нет	в последние 6 мес.	да	нет
26	Б.В.В.	М	30	да	нет	нет	в последние 6–12 мес.	нет	нет
27	Е.В.О.	Ж	29	да	нет	нет	нет	нет	нет
28	Ж.А.М.	М	28	нет	нет	нет	нет	нет	нет
29	И.С.М.	Ж	24	да	да	нет	в последний месяц	да	нет
30	К.А.М.	М	45	нет	да	нет	свыше 1 года назад	нет	нет
31	П.Г.В.	Ж	38	нет	да	сейчас	в последние 6 мес.	нет	легкие (2020), нос (2021)
32	П.Е.В.2	Ж	53	да	нет	нет	нет	нет	молочная железа (2023)
33	О.В.А.	М	41	нет	нет	нет	нет	нет	нет
34	Ш.Е.Г.	М	36	нет	нет	нет	нет	нет	нет
35	Т.Е.Н.	Ж	28	нет	нет	нет	нет	нет	нет

Примечание. В графах COVID-19 и ОРВИ “да” означает заболевание в течение последних 12 мес. перед взятием крови. В графе курение: “нет” – никогда не курил, “раньше” – курил раньше (от 2 до 16 лет назад), “сейчас” – курит в настоящее время.

Методики постановки культур лимфоцитов периферической крови, приготовления препаратов хромосом, их FISH-окрашивания, критерии цитогенетического анализа с использованием системы “Метафер 4” (“MetaSystems”, Германия) описаны в статьях [3, 7]. Имеет смысл напомнить, что, как и при цитогенетическом анализе в отдаленные сроки после облучения культур лимфоцитов периферической крови одного из пациентов, пострадавшего при аварии на Чернобыльской АЭС, аберрации хромосом подсчитывали только в метафазах с почти диплоидным набором хромосом (40–46) и визуально полным составом всех FISH-окрашенных участков, т.е. изначально исключался учет FISH-идентифицируемых делеций [8]. Такой подход основан на данных работы [9], в которой было показано отсутствие статистически существенных различий в частотах транслокаций при анализе метафаз только с 46 центромерами и с 38–46 центромерами. Количества полных и неполных транслокаций были суммированы.

Статистическую обработку данных (сравнение средних и регрессионный анализ) выполнили с использованием пакета программ Statistica 6. При уровнях значимости $p < 0.05$ различия считали статистически существенными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 суммированы результаты цитогенетического трехцветного FISH-исследования культур лимфоцитов периферической крови отобранной группы относительно здоровых доноров-добровольцев. В нее внесены сведения об их поле и возрасте, количестве проанализированных метафаз (всех и только стабильных), частоте обнаруженных аберраций с участием FISH-окрашенных хромосом (приведены только наблюдавшиеся виды перестроек хромосом). Также показан результат пересчета наблюдаемой частоты транслокаций в их частоту в геном-эквивалентном количестве клеток с помощью следующей формулы, выведенной из общего выражения, представленного в рекомендациях МАГАТЭ [1]:

$$F_G = F_P / \{2,05 \times [f_1 \times (1-f_1) + f_4 \times (1-f_4) + f_{12} \times (1-f_{12}) - f_1 f_4 - f_1 f_{12} - f_4 f_{12}]\},$$

где F_G – частота транслокаций на полный геном; F_P – частота зарегистрированных транслокаций при трехцветном FISH-окрашивании; f_1, f_4, f_{12} – процент содержания ДНК в парах хромосом 1, 4

и 12 соответственно по отношению ко всему геному с учетом пола (женщина: 8.15; 6.29 и 4.43%; мужчина: 8.28; 6.39 и 4.50%).

Необходимо отметить, что трехцветный FISH-метод позволяет регистрировать редкие, но интересные перестройки, включающие больше двух хромосом, которые не могли быть выявлены с помощью одноцветного FISH-метода, хотя с формальной точки зрения они и не относятся к категории сложных транслокаций. Такие аберрации хромосом наблюдались нами ранее при построении дозовых зависимостей для транслокаций после γ -облучения крови здоровых доноров *in vitro* в диапазоне от 0.1 до 3.0 Гр (использовались раздельно два разных набора трехцветных ДНК-зондов: к 1, 4 и 12 парам хромосом и к 2, 3 и 8 парам хромосом) [3]. Так, в указанной работе была обнаружена клетка (после облучения крови *in vitro* в дозе 0.35 Гр), в которой наблюдался обмен “по кругу” дистальными участками между тремя хромосомами: 1, 4 и контрокрашенной, когда часть хромосомы 1 присоединилась к хромосоме 4, часть хромосомы 4 присоединилась к контрокрашенной хромосоме, а часть контрокрашенной хромосомы присоединилась к хромосоме 1. В другой метафазе (после облучения в дозе 2.0 Гр) наблюдался аналогичный обмен дистальными участками между другими тремя хромосомами: 3, 8 и контрокрашенной, т.е. часть хромосомы 3 присоединилась к хромосоме 8, часть хромосомы 8 присоединилась к контрокрашенной хромосоме, а часть контрокрашенной хромосомы присоединилась к хромосоме 3. Встречались и другие клетки с подобными перестройками. В этих случаях происходит три разрыва в трех хромосомах, что может быть зарегистрировано только при рассматриваемом трехцветном FISH-методе. Возникает вопрос: сколько же транслокаций имеется в этих ситуациях? Действительно, при одной обычной транслокации происходит два разрыва в двух хромосомах, при двух независимых транслокациях – четыре разрыва в четырех хромосомах. Поэтому мы посчитали возможным обозначить обнаруженный феномен парадоксальным числом 1.5 транслокаций, хотя в статье Suto Y. et al. [12] предлагалось считать, что данная хромосомная перестройка соответствует двум транслокациям.

В данном цитогенетическом трехцветном FISH-исследовании аналогичный обмен материалом между тремя хромосомами был обнаружен у одного из доноров-добровольцев, когда в результате трех разрывов в трех хромосомах возникали двухцветные структуры

Таблица 2. Результаты цитогенетического трехцветного FISH-анализа (ДНК-пробы к 1, 4 и 12 парам хромосом) культур лимфоцитов периферической крови относительно здоровых доноров-добровольцев

Table 2. The results of the cytogenetic three-color FISH analysis (DNA probes to 1, 4 and 12 pairs of chromosomes) of peripheral blood lymphocyte cultures from relatively healthy volunteer donors

№ п/п	Ф.И.О.	Пол	Возраст, лет	Число клеток	Число ста- бильных клеток ¹	Число транслю- каций	Число клеток с транслю- кациями	Частота транслокаций на 100 клеток			Частота aberrаций на 100 всех клеток			Частота трансло- каций на 100 всех клеток на геном
								все клетки	стабильные клетки	инсерции	дисцентрики	ацентрики		
1	А.Т.А.	Ж	47	753	750	1.5	1	0.20	0.20	0	0	0.40	0.58	
2	Ж.А.С.	М	21	821	821	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	К.И.В.	Ж	38	941	941	1	1	0.11	0.11	0	0	0.21	0.31	
4	М.Б.И.	М	26	272	272	1	1	0.37	0.37	0	0	0	1.07	
5	Б.В.А.	М	28	930 ²	929	1	1	0.11	0.11	0	0	0.11	0.31	
6	Б.Т.М.	Ж	33	1075	1075	2	2	0.19	0.19	0	0	0	0.54	
7	З.А.Ю.	М	45	895	895	3	3	0.34	0.34	0	0	0	0.98	
8	К.М.Г.	Ж	60	877	877	3	3	0.34	0.34	0	0	0	1.00	
9	К.С.В.	Ж	27	744	743	2	2	0.27	0.27	0	0.13	0	0.79	
10	К.Т.В.	Ж	34	820	820	2	2	0.24	0.24	0	0	0	0.71	
11	К-В.С.В.	М	29	936	936	2	2	0.21	0.21	0	0	0	0.62	
12	Л.Е.Е.	Ж	31	753	753	2	2	0.27	0.27	0	0	0	0.78	
13	Н.В.А.	Ж	47	1120	1118	2	2	0.18	0.18	0	0.09	0.09	0.52	
14	Н.О.В.	Ж	34	1069	1069	0	0	0	0	0	0	0	0	
15	О.А.С.	М	47	512	512	4	3	0.78	0.78	0	0	0	2.28	
16	Р.А.А.	Ж	24	883	883	0	0	0	0	0	0	0	0	
17	Б.Н.И.	Ж	72	906	903	3	3	0.33	0.22	0	0.22	0.11	0.98	
18	Б.Г.П.	Ж	68	526	525	1	1	0.19	0.38	0	0.19	0.56	0	
19	У.Д.Ю.	Ж	27	808	807	0	0	0	0	0	0	0	0	

Таблица 2. Окончание

№ п/п	Ф.И.О.	Пол	Возраст, лет	Число клеток	Число ста- бильных клеток ¹	Число транслю- каций	Число клеток с трансло- кациями	Частота транслокаций на 100 клеток		Частота aberrаций на 100 всех клеток		Частота трансло- каций на 100 всех клеток на геном
								стабильные клетки	все клетки	инсекции	дипентрики	
20	Г.А.А.	М	39	723	722	1	1	0.14	0.14	0	0	0.40
21	Г.И.А.	Ж	38	869	868	4	4	0.46	0.46	0	0	1.36
22	С.Н.В.	Ж	51	1161	1161	2	2	0.17	0.17	0	0	0.51
23	С.Ю.Б.	Ж	39	933	932	2	2	0.21	0.21	0	0	0.64
24	Ф.Ю.А.	М	36	697	697	0	0	0	0	0	0	0
25	П.Е.В.1	Ж	46	1201	1201	1	1	0.08	0.08	0	0	0.25
26	Б.В.В.	М	30	1068	1068	2	2	0.19	0.19	0	0	0.55
27	Е.В.Ю.	М	29	834	834	0	0	0	0	0	0	0
28	Ж.А.М.	М	28	1007	1006	3	3	0.30	0.30	0	0	0.87
29	И.С.М.	Ж	24	649	649	1	1	0.15	0.15	0	0	0.46
30	К.А.М.	М	45	929 ²	929	3	3	0.32	0.32	0	0	0.94
31	П.Т.В.	Ж	38	648	648	2	2	0.31	0.31	0	0	0.91
32	П.Е.В.2	Ж	53	798	798	4	4	0.50	0.50	0	0	1.49
33	О.В.А.	М	41	1018	1016	3	3	0.29	0.30	0	0	0.86
34	Ш.Е.Г.	М	36	1061	1054	4	4	0.38	0.38	0	0	1.10
35	Т.Е.Н.	Ж	28	874	874	0	0	0	0	0	0	0

¹ При определении стабильности клеток учитывали не только aberrации по FISH-окрашенным, но и по контроокрашенным хромосомам.² Обнаружена дополнительно одна не анализируемая мультиаберрантная клетка.

следующего вида: FISH-окрашенный центромерный участок хромосомы 4 + контрокрашенный бесцентромерный участок, FISH-окрашенный центромерный участок хромосомы 1 + + FISH-окрашенный бесцентромерный участок хромосомы 4, контрокрашенный центромерный участок + FISH-окрашенный бесцентромерный участок хромосомы 1.

Как можно видеть из табл. 2, в культурах лимфоцитов периферической крови исследованной группы из 35 относительно здоровых доноров-добровольцев в целом основная доля наблюдаемых FISH-окрашенных перестроек хромосом принаследует транслокациям. Две инсерции (частота 0,38 на 100 клеток) были обнаружены только у одного донора Б.Г.П. Инверсии и кольца ни у кого не наблюдались. У двух человек было обнаружено по одной мультиаберрантной клетке (МАК), происхождение которых неизвестно. В связи с крайне небольшим количеством нестабильных клеток частота транслокаций во всех клетках практически не отличалась от таковой в стабильных клетках. При проверке по непараметрическому критерию Вилкоксона средняя групповая частота транслокаций (0.218 ± 0.029) была статистически существенно в 3.3 раза выше ($p = 0.00016$), чем аналогичная частота всех FISH-окрашенных нестабильных аберраций – дицентрики и ацентрики – (0.066 ± 0.019).

ОБСУЖДЕНИЕ

При дальнейших сравнениях отдельных групп доноров по обнаруженным частотам транслокаций использовался непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. С его помощью, в частности, было показано отсутствие возрастных различий между женщинами и мужчинами: средние составили соответственно 40.4 ± 3.1 и 35.0 ± 2.2 лет при $p = 0.409$. Наблюдаемые средние частоты FISH-транслокаций на 100 всех клеток у женщин и мужчин были примерно одинаковы: 0.20 ± 0.03 и 0.24 ± 0.06 соответственно ($p = 0.522$), что свидетельствует об отсутствии гендерных различий.

Зарегистрированные средние частоты транслокаций у никогда не куривших (24 донора), куривших ранее за 2.5–10 лет до исследования (семь доноров) и у курящих сейчас (четыре донора) равнялись соответственно 0.22 ± 0.03 ; 0.21 ± 0.10 и 0.24 ± 0.03 и существенно не отличались друг от друга: $p = 0.257$ – 0.844 . При этом у когда-либо куривших количество выкуриваемых пачек в день варьировало от половины пачки в неделю до 1.5 пачек в день. Вполне вероятно, что отсутствие

эффекта курения на уровни перестроек хромосом может быть обусловлено тем, что в исследованной группе как общее число курящих или куривших ранее было значительно меньше, чем не куривших никогда, да и злостные курильщики практически отсутствовали. В то же время, судя по данным литературы, повышение частот транслокаций в связи с курением наблюдалось только у злостных курильщиков (см. обзор [2]).

Также отсутствовали статистически существенные различия по средним уровням транслокаций у лиц, переболевших и не болевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (0.21 ± 0.07 и 0.22 ± 0.03 при $p = 0.331$).

В настоящее время достаточно сложно найти взрослых людей, которые никогда не подвергались бы тому или иному диагностическому рентгенологическому обследованию. Поэтому в нашей группе доноров-добровольцев только семь индивидуумов не подвергались таким медицинским процедурам. У шести человек имелись только стоматологические рентгенологические исследования. Соответственно средние частоты FISH-транслокаций составили у них 0.19 ± 0.07 и 0.20 ± 0.05 при $p = 0.721$, демонстрируя отсутствие влияния стоматологического рентгенологического исследования на уровень этих перестроек хромосом в лимфоцитах периферической крови. Это позволяет абстрагироваться от данного вида диагностики и рассмотреть в качестве ведущих другие виды медицинского диагностического радиационного воздействия, а именно, флюорографию при ежегодной диспансеризации и местное диагностическое рентгеновское облучение (маммография, разовая флюорография, компьютерная томография почки или головы, обследование носа, грудной клетки или легких). Не считая трех доноров, которые были подвергнуты как ежегодной флюорографии, так разовым рентгенологическим исследованиям, в эти две выделенные подгруппы вошли девять и десять человек со средней частотой транслокаций 0.26 ± 0.07 и 0.23 ± 0.05 соответственно, которые статистически значимо не различались между собой ($p = 0.879$). В итоге в подгруппу с отсутствием диагностического облучения (не считая зубов) вошли 13 человек, тогда как подгруппа с местным диагностическим радиационным воздействием включала 22 человека. Средние частоты транслокаций соответственно составили 0.19 ± 0.04 и 0.23 ± 0.04 при $p = 0.864$. демонстрируя отсутствие заметного влияния медицинского диагностического локального облучения на уровень указанных хромосомных перестроек.

Относительно обнаруженных мультиаберрантных клеток (МАК) (по одной у двух человек) можно сказать следующее. Этот феномен до сих пор не имеет однозначного объяснения. К ним при классической окраске хромосом обычно относят метафазы с 3–5 и более aberrациями хромосом, включающими в основном обмены хромосомного типа (дицентрики, полицентрики, центрические и ацентрические кольца), причем отсутствует явная связь с уровнем мутагенного воздействия [10, 11]. Они, например, были обнаружены в различных группах людей, подвергавшихся действию ионизирующей радиации, причем наибольшее количество их “носителей” было зарегистрировано у работников радиохимического производства, имевших контакт с солями плутония [12]. Одно из последних известных нам сообщений касается двух радиологов из Кореи, у которых наряду с повышенными уровнями дицентриков и FISH-транслокаций было обнаружено по одной МАК [13]. Однако в статье, посвященной этому вопросу, приводятся и другие группы людей, у которых встречались МАК: это не только японская когорта выживших после атомных бомбардировок или Чернобыльская популяция, но и водолазы, индейцы Южной Америки (они, собственно говоря, и инициировали обсуждение данной проблемы) и некоторые другие контрольные группы (см. [10]). Также высказывалась гипотеза о возможной вирусной этиологии МАК. В таком случае перестройки хромосом в МАК будут относиться не к хромосомному, как при действии радиации, а к хроматидному типу [14]. В нашей контрольной группе один из доноров (Б.В.А.) с МАК раньше курил, проходил ежегодную флюорографию и подвергался стоматологическому рентгенологическому обследованию в течение последних шести месяцев, у другого же была только стоматологическая рентгенография свыше 1 года назад. Поэтому вопрос об источнике обсуждаемого феномена остается открытым. Отметим, что МАК встречались в контрольных группах (при классической окраске хромосом) и в некоторых других исследованиях [15, 16].

С помощью регрессионного анализа было изучено влияние возраста на частоту FISH-регистрируемых транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови в данной группе относительно здоровых доноров добровольцев. Используя метод наименьших квадратов, были получены следующие уравнение для реальной и геномной частот транслокаций:

$$Y_A = (0,0096 \pm 0,0890) + (0,0054 \pm 0,0022) \times A,$$

где Y_A – реальная частота транслокаций на 100 всех клеток, A – возраст (годы) при $r = 0.393$ и $p = 0.020$;

$$Y_A = (0,0249 \pm 0,2611) + (0,0161 \pm 0,0065) \times A,$$

где Y_A – геномная частота транслокаций на 100 всех клеток, A – возраст (годы) при $r = 0.386$ и $p = 0.019$.

График возрастной зависимости реальных частот транслокаций представлен на рис. 1.

Таким образом, в соответствии со шкалой Чертока (см. [17]) наблюдается корреляционная связь умеренной силы между фоновым уровнем FISH-транслокаций и возрастом доноров в диапазоне от 21 до 72 лет.

Представление о том, как наши данные относятся со сведениями, приведенными в упомянутой выше мета-аналитической статье, основанной на работах разных лабораторий из различных стран [18], дает рис. 2. Он демонстрирует полученную в этом международном исследовании связь с возрастом уровней транслокаций в геном-эквивалентных клетках, на которую наложены результаты настоящего исследования. Последние в зависимости от возраста доноров были разбиты на три группы:

- 1) 21–29 лет, средний возраст 26.8 ± 0.7 лет, 12 человек, средняя частота транслокаций на 100 геном-эквивалентных клеток -0.40 ± 0.12 ;
- 2) 31–40 лет, средний возраст 36.0 ± 0.9 лет, 11 человек, средняя частота транслокаций на 100 геном-эквивалентных клеток -0.61 ± 0.13 ;
- 3) 41–72 года, средний возраст 51.8 ± 2.8 лет, 12 человек, средняя частота транслокаций на 100 геном-эквивалентных клеток -0.92 ± 0.16 .

Все данные показаны в виде средних с 95%-ными доверительными интервалами или за 5 лет (статья [18]), или за обозначенные выше интервалы времени (результаты настоящей работы). Как можно видеть, на рис. 2 наблюдается хорошее соответствие между этими двумя группами сведений. Таким образом, обнаруженные частоты FISH-транслокаций в обследованной группе доноров из России (35 человек) очень близки к таким из международного исследования (1455 человек в том же общем возрастном диапазоне). Понятно, что более широкие доверительные

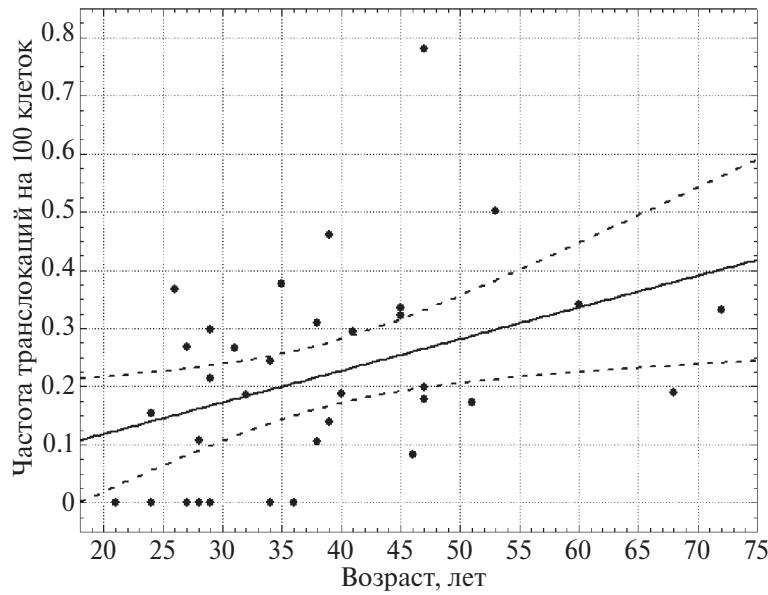


Рис. 1. График зависимости (сплошная линия) с 95%-ными доверительными интервалами (пунктирные линии) реальных частот FISH-регистрируемых транслокаций от возраста относительно здоровых доноров.
Fig. 1. Dependence graph (solid line) with 95% confidence intervals (dashed lines) of the real frequencies of FISH-detected translocations on the age of relatively healthy donors.

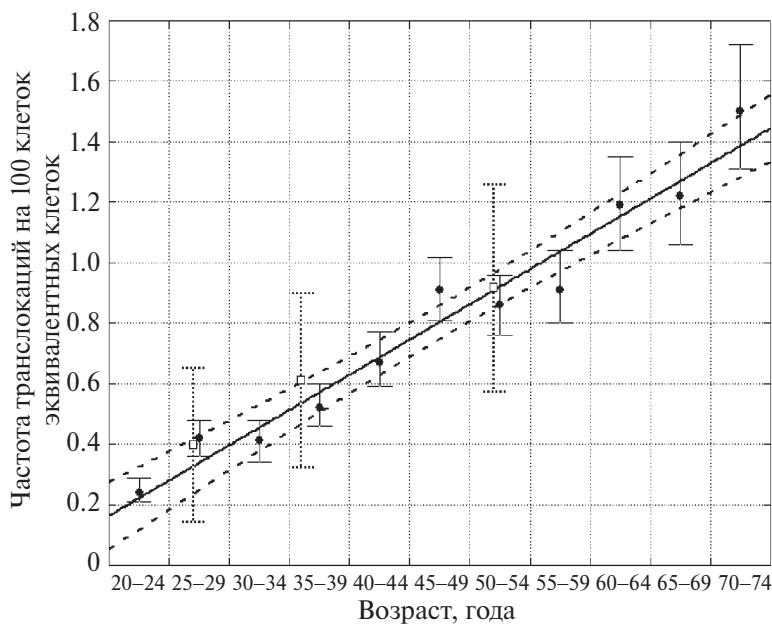


Рис. 2. Зависимости частот транслокаций на 100 геном-эквивалентных клеток от возраста. Сплошными линиями и заштрихованными кружками выделены данные, взятые из статьи [18]: средние с 95%-ными доверительными интервалами за 5 лет и построенная для них линейная регрессия (95%-ная доверительной зоны регрессии обозначена пунктиром). Точечными линиями и квадратами обозначены средние с 95%-ными доверительными интервалами, полученные в настоящей работе (см. текст).

Fig. 2. Dependences of translocation frequencies per 100 genome-equivalent cells on age. The data taken from the article [18] are highlighted by shaded circles and solid lines: averages with 95% confidence intervals for 5 years and a linear regression constructed for them (the 95% confidence zone of the regression is indicated by a dotted line). Squares and pointed lines indicate averages with 95% confidence intervals obtained in this work (see text).

интервалы для групповых значений в нашей работе обусловлены меньшим числом включенных в разработку людей по сравнению с упомянутой мета-аналитической статьей [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В контрольной группе доноров-добровольцев из 35 человек при использовании трехцветного FISH-метода основную массу регистрируемых окрашенных перестроек составляли транслокации, частота которых существенно в 3.3 раза превышала уровень нестабильных аберраций (дисцентрики и ацентрики).

2. Наблюдалась корреляционная зависимость умеренной силы фонового уровня FISH-транслокаций от возраста доноров в диапазоне от 21 до 72 лет.

3. Обнаруженные в данной работе уровни транслокаций в геном-эквивалентных клетках в их связи с возрастом достаточно хорошо согласовывались с результатами международных исследований.

4. Пол доноров не сказывался на частоте транслокаций.

5. Не было обнаружено существенного влияния различных видов медицинского диагностического облучения, курения и заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на исследуемый индекс повреждения хромосом.

Работа выполнена без целевого финансирования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna: IAEA, 2011. 240 p.
- Ломоносова Е.Е., Нуgis В.Ю., Никитина В.А., Козлова М.Г. Контрольные уровни FISH-регистрируемых транслокаций: Обзор литературы. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2022;62(4):399-407. [Lomonosova E.E., Nugis V.Yu., Nikitina V.A., Kozlova M.G. Control levels of FISH-registered translocations: Literature review. *Radiation Biology. Radioecology*. 2022;62(4):399-407. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0869803122040075>
- Нугис В.Ю., Снигирева Г.П., Ломоносова Е.Е. и др. Трехцветный FISH-метод: кривые доза-эффект для транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови после гамма-облучения *in vitro*. *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2020;65(5):12-20. [Nugis V.Yu., Snigiryova G.P., Lomonosova E.E. et al. Three-color FISH method: dose-effect curves for translocations in peripheral blood lymphocyte cultures after gamma-irradiation *in vitro*. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020;65(5):12-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-5-12-20>.
- Севанькаев А.В., Хвостунов И.К., Снигирева Г.П. и др. Сравнительный анализ результатов цитогенетических обследований контрольных групп лиц в различных отечественных лабораториях. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2013;53(1):5-24. [Sevan'kaev A.V., Khvostunov I.K., Snigireva G.P. et al. The comparative analysis of cytogenetic examination of control groups carried out by different Russian laboratories. *Radiation Biology. Radioecology*. 2013;53(1):5-24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0869803112069124>.
- Неронова Е.Г., Алексанин С.С. Оценка цитогенетических показателей у лиц, контактировавших с ионизирующими излучениями. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2014;(1):70-76. [Neronova E.G., Alexanin S.S. Assessment of cytogenetic indices in persons exposed to ionizing radiation. *Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Emergency Situations*. 2014;(1):70-76].
- Sorokine-Durm I., Whitehouse C., Edwards A. The variability of translocation yields amongst control populations. *Radiat. Prote. Dosim.* 2000;88(1):93-99. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a033026>.
- Нугис В.Ю., Галстян И.А., Суворова Л.А. и др. Случай острого лейкоза у облученного во время аварии пациента с выявленными цитогенетическими клонами в костном мозге. *Гематология и трансфузиология*. 2017;62(2):90-95. [Nugis V.Yu., Galstian I.A., Suvorova L.A. et al. The case of acute leukemia in an emergency irradiated patient with an identified cytogenetic clones in the bone marrow. *Hematology and Transfusiology*. 2017;62(2):90-95. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-2-90-95.
- Ломоносова Е.Е., Нуgis В.Ю., Снигирева Г.П. и др. Цитогенетический анализ культур лимфоцитов периферической крови пациента в отдаленные сроки после аварийного облучения с помощью трехцветного FISH-метода. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2022;62(1):5-17. [Lomonosova E.E., Nugis V.Yu., Snigiryova G.P. et al. Analysis peripheral blood lymphocytes cultures of patient in long terms after emergency irradiation with the help of three-color FISH method. *Radiation*

- Biology. Radioecology.* 2022;62(1):5-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869803122010064>.
9. Sorokine-Durm I., Durand V., Delbos M. et al. A French view on FISH painting as a biodosimeter. *Radiat. Prot. Dosim.* 2000;88(1):35-44. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a033017>.
 10. Bochkov N.P., Katosova L.D. Analysis of multiaberrant cells in lymphocytes of persons living in different ecological regions. *Mutat. Res.* 1994;323(1-2):7-10. [https://doi.org/10.1016/0165-7992\(94\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0165-7992(94)90038-8).
 11. Попова П.А., Назаренко Л.П., Назаренко С.А. Мультиаберрантные клетки при внутреннем облучении источниками плотно-ионизирующего облучения. *Генетика.* 2004;40(12):1709-1713. [Popova N.A., Nazarenko L.P., Nazarenko S.A. Multiaberrant cell formation caused by exposure to internal densely-ionizing irradiation. *Russian Journal of Genetics.* 2004;40(12):1709-1713. (In Russ.)].
 12. Aseeva E.A., Snigiryova G.P., Neverova A.L. et al. Multiaberrant cells in groups of people exposed to radiation in different situations and their possible biological role. *Biophysics.* 2010;55(3):496-503. <https://doi.org/10.1134/S0006350910030243>.
 13. Jang S., Lee Y., Songwon S. et al. Rogue cell-like chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of interventional radiologists: A case study. *Mutat. Res. Gen. Tox. En.* 2020;856-857:503234. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503234>.
 14. Gileva E.A., Poliavina O.V., Apekina N.S. et al. Viral infections and chromosome aberrations in Bank Vole from natural and laboratory populations. *Russian Journal of Genetics.* 2001;37(4):401-406. <https://doi.org/10.1023/A:1016602426120>.
 15. Исубакова Д.С., Халюзова М.В., Литвиаков Н.В. и др. Цитогенетические нарушения в лимфоцитах крови у работников Сибирского химического комбината, подвергавшихся профессиональному облучению. *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2021;61(4):353-366. [Khalyuzova M.V., Litviakov N.V., Isubakova D.S. et al. Cytogenetic anomalies in blood lymphocytes in employees of Siberian group of chemical enterprises exposed to occupational irradiation. *Radiation Biology. Radioecology.* 2021;61(4):353-366. (In Russ.)].
 16. Тимошевский В.А., Лебедев И.Н., Васильев С.А. и др. Хромосомный и цитомный анализ соматических клеток работников радиохимического производства с инкорпорированным ^{239}Pu . *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2010;50(6):672-680. [Timoshhevskiy V.A., Vasilev S.A., Lebedev I.N. et al. Chromosome and cytome assay of the somatic cells of nuclear chemical production workers with incorporated ^{239}Pu . *Radiation Biology. Radioecology.* 2010;50(6):672-680. (In Russ.)].
 17. Гостенина В.И., Карапин К.С. Особенности применения корреляционного анализа в социологических исследованиях. *Экономика. Социология. Право.* 2017;8(4):73-81. [Gostenina V.I., Karapin K.S. Peculiarities of the use of correlation analysis in sociological research. *Economics. Sociology. Law.* 2017;8(4):73-81. (In Russ.)]. <http://www.profit-brgu.ru>.
 18. Sigurdson A.J., Ha M., Hauptmann M., Bhattia P. et al. International study of factors affecting human chromosome translocations. *Mutat. Res.* 2008;652(2):112-121. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.01.005>

Control Levels of Tranlocations in Human Peripheral Blood Lymphocyte Cultures Determined using Three-Color FISH-Staining

E. E. Lomonosova, V. Yu. Nugis*, M. G. Kozlova, V. A. Nikitina

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

*E-mail: nugisvju@list.ru

This paper presents the results of using three-color FISH-staining of chromosomes (DNA probes for chromosome pairs 1, 4, and 12) to study the control level of translocations in peripheral blood lymphocyte cultures of 35 relatively healthy volunteer donors aged from 21 to 72 years. Such information is necessary for the retrospective establishment of both the fact of overexposure itself and for an adequate assessment of the dose received. Translocations made up the bulk of the recorded colored rearrangements. Their frequency was significantly 3.3 times higher than the level of unstable aberrations (dicentrics andacentrics). At the same time, a moderate correlation was observed between the level of FISH translocations and the age of the donors, and gender did not affect this indicator in any way. Also, no significant effect of various types of medical diagnostic radiation, smoking and the disease of the new coronavirus infection COVID-19 on the studied index of chromosome damage was found. In general, the detected frequencies of translocations in genome-equivalent cells in their relationship with age were in fairly good agreement with the results of international studies.

Keywords: peripheral blood lymphocyte culture, control group, three-color FISH method, translocations, retrospective dose assessment

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ломоносова Елена Евгеньевна (Lomonosova Elena Evgenievna), <https://orcid.org/0000-0003-3739-4261>, Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия (State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia); e-mail: mrs.lomonosova@gmail.com.

Нугис Владимир Юрьевич (Nugis Vladimir Yurievich), <https://orcid.org/0000-0001-7396-0246>, Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия (State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia); e-mail: nugisvju@list.ru.

Козлова Мария Германовна (Kozlova Maria Germanovna), <https://orcid.org/0000-0001-8159-0513>, Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия (State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia); e-mail: koslovaamg@yandex.ru.

Никитина Виктория Андреевна (Nikitina Victoria Andreevna), <https://orcid.org/0000-0002-3150-7686>, Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия (State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal medical Biological Agency, Moscow, Russia); e-mail: nikitinava@yandex.ru.

Вклад авторов: все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

УДК 616-006.04:577.112:57.085.23:612.591:539.1.047:615.849

УСИЛЕННАЯ ТЕРМО-РАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛЕВЫХ
КЛЕТОК ЧЕРЕЗ ПОДАВЛЕНИЕ ТРАНСКРИПЦИОННОГО
СТРЕСС-ОТВЕТА ИНГИБИРОВАНИЕМ АКТИВНОСТИ
ИЛИ ЭКСПРЕССИИ HSF1

© 2024 г. А. Е. Кабаков*, В. А. Мосина, А. В. Хохлова,
С. А. Иванов, А. Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал “НМИЦ радиологии”
Минздрава России, Обнинск, Россия

*E-mail: aekabakov@hotmail.com

Поступила в редакцию 05.10.2023 г.

После доработки 17.06.2024 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г

Гипертермия применяется в комбинации с лучевой терапией для усиления радиационного ответа опухоли-мишени. Однако прогревание раковых клеток активирует в них транскрипционный фактор HSF1 и стимулирует HSF1-зависимую индукцию белков теплового шока (БТШ), которые могут существенно ослаблять противоопухолевые эффекты гипертермии и облучения. Целью данного исследования было проверить возможность усиления радиосенсибилизирующего действия гипертермии на раковые клетки путем подавления в них HSF1-опосредованной индукции БТШ. Объектом исследования были клетки HeLa, происходящие из злокачественной опухоли шейки матки человека. Перед облучением (2–7 Гр) клетки подвергали тепловому стрессу (42–44°C в течение 20–60 мин) без или в присутствии ингибиторов транскрипционной активности HSF1 (кверцетин, триптолид, KRIBB11). В отдельных образцах клеток предварительно вызывали нокдаун экспрессии HSF1 с использованием малых интерферирующих РНК. Гибель и выживание клеток оценивали по уровню апоптоза/некроза и по клоногенной способности. Экспрессию HSF1 и БТШ анализировали с помощью иммуноблоттинга. Было обнаружено, что по сравнению с радиосенсибилизирующими эффектами одной гипертермии, сочетанное воздействие (ингибирование активности HSF1 или нокдаун HSF1 + прогрев) значительно усиливало термо-радиосенсибилизацию раковых клеток; это проявлялось в интенсификации их пострадиационной гибели (апоптоз + некроз), а также в снижении клоногенности. Это усиление термо-радиосенсибилизации наблюдалось на фоне блокады индукции БТШ. Таким образом, комбинация гипертермии с ингибиторами активности или экспрессии HSF1 может эффективно сенсибилизировать терморезистентные и радиорезистентные опухоли к лучевой терапии.

Ключевые слова: цервикальный рак, транскрипционный фактор, белок теплового шока, гипертермия, малые интерферирующие РНК, радиорезистентность

DOI: 10.31857/S0869803124060042, **EDN:** NDIKVN

Рак шейки матки (РШМ или цервикальный рак) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований и занимает четвертое место по заболеваемости и смертности среди женщин [1]. Лучевая терапия (ЛТ) считается ведущим методом лечения местнораспространенного РШМ, и более чем 80% пациенток с таким заболеванием проходят курс ЛТ (в ряде случаев ЛТ применяется как часть комбинированной или комплексной терапии) [1, 2].

Несмотря на признанную эффективность ЛТ против РШМ, ее результат не всегда бывает успешным из-за изначальной или приобретаемой радиорезистентности цервикальных опухолей [1, 2]; поэтому актуальной задачей представляется радиосенсибилизация злокачественных клеток. Радиочувствительность опухолей-мишеней можно повысить, если комбинировать ЛТ с химиотерапией или гипертермией. Действительно, комбинирование ЛТ и химиотерапии улучшало результативность лечения РШМ [1]. Следует от-

метить, что химиотерапевтические препараты, как правило, токсичны для нормальных тканей и негативно влияют на весь организм пациентки. В отличие от химиотерапии, локальная гипертермия является гораздо более ограниченным и щадящим воздействием, не угнетающим кроветворение и иммунитет. В качестве сенсибилизирующей (адьювантной) обработки солидных опухолей гипертермия применяется довольно редко из-за нестабильности позитивных эффектов, а также из-за терморезистентности многих злокачественных новообразований [3, 4]. Однако, можно добиться усиления противоопухолевых эффектов гипертермии с помощью специальных дополнительных воздействий.

Предположительно, одной из главных причин относительно невысокой эффективности гипертермии при комбинированной терапии опухолей является активация транскрипционного фактора HSF1, которая происходит в раковых клетках в ответ на их прогрев, после чего запускается HSF1-зависимый механизм индукции белков теплового шока (БТШ) [5–7]. Накапливаясь в прогретых раковых клетках, индуцибелльные БТШ (особенно БТШ70 и БТШ27) могут действовать как эндогенные цитопротекторы и блокаторы апоптоза, тем самым защищая опухоль-мишень от цитотоксического действия химиотерапии или ЛТ и, следовательно, ослабляя (или даже нивелируя) сенсибилизирующие эффекты гипертермии. Если так, то искусственное предотвращение активации HSF1 в прогретых раковых клетках должно сенсибилизировать их к действию гипертермии и облучения (т.е. усилить термо-радиосенсибилизацию).

Целью этой работы было проверить возможность усиления радиосенсибилизирующих эффектов гипертермии на опухолевые клетки путем подавления в них HSF1-зависимой индукции БТШ. В качестве объекта исследований были взяты клетки линии HeLa, происходящей из РШМ человека; клетки этой линии отличаются терморезистентностью [5, 8]. Для подавления HSF1-зависимого стресс-ответа применялись известные ингибиторы активности HSF1: кверцетин [9], триптолид [10] и KRIBB11 [11], а также малые интерферирующие РНК для нокдауна экспрессии HSF1 [12]. Похожие подходы применялись ранее для сенсибилизации опухолевых клеток HeLa к гипертермии [5] и сочетанному воздействию гипертермия + цисплатина [8]. Результаты, полученные в данном *in vitro* исследовании, показывают возможный способ усиления термо-радиосенсибилизации клеток РШМ человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были клетки линии HeLa, происходящей из карциномы шейки матки человека (получены из банка клеточных культур МРНЦ, Обнинск). Клеточные культуры выращивались в среде DMEM, содержащей 10% телячьей фетальной сыворотки, 2 ммоль/л L-глютамина и 10000 IU/мл пенициллин/стрептомицина (все Cyclone, США), в инкубаторе с влажной атмосферой и 5% CO₂ при 37°C.

Коммерчески доступные ингибиторы активности HSF1: кверцетин, триптолид и KRIBB11 (все от Calbiochem) растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и добавляли в среду роста к клеточным культурам в различных концентрациях за 2 ч до гипертермического воздействия. Аликвоты ДМСО вносились в контрольные образцы.

Клеточные культуры HeLa с нокдауном экспрессии HSF1 получали согласно описанной методике [12] с помощью вирусных векторов pSIREN-RetroQ (RQ), экспрессирующих ген устойчивости к пуромицину (BD Bioscience, Сан-Хосе, США) и малые интерферирующие РНК (siRNA), которые таргетируют мРНК-HSF1 (получены от проф. В.Л. Габая, Университет Бостона, Бостон, США). Селекцию инфицированных клеток проводили в среде роста с пуромицином. Контролем служили клетки, прошедшие аналогичную селекцию после инфекции базовым RQ вектором [12].

Нокдаун экспрессии HSF1 подтверждали иммуноблоттингом с антителами к HSF1 (SPA-901, Stressgen, Канада). Индукцию БТШ в прогретых клетках, а также ее подавление показывали иммуноблоттингом с антителами, специфичными к индуцибелльной форме БТШ70 (SPA-810, Stressgen, Канада) [12, 13]. Равная нагрузка клеточной материи при электрофорезе контролировалась с помощью иммуноблоттинга с антителами к актину [13]. Блоты проявляли методом усиленной хемилюминесценции.

Гипертермию проводили перед облучением, помещая герметично закрытые чашки Петри с клетками в терmostатированную водянную баню (RC6 LAUDA, Германия) с температурой 42°–44°C на 20–60 мин. Контролируемые отклонения от заданной температуры не превышали 0,2°C.

Пластиковые чашки Петри с распластанными клетками подвергали прямому воздействию

γ -фотонов на радиотерапевтической установке с γ -источником ^{60}Co .

Пострадиационное выживание культивируемых клеток оценивали по вырастанию клеточных колоний (тест на клоногенность), как описано ранее [13, 14]. Величины “факторов изменения дозы” (ФИД) рассчитывали для 10%-ного выживания [13]. Фракции апоптотических и некротических клеток определяли на флуоресцентном микроскопе (Leika, Германия) после двойного окрашивания Хехст 33342 и йодистым пропидием, учитывая такие признаки как характерные изменения в морфологии ядер (апоптоз) и проницаемость плазматической мембраны для йодистого пропидия (некроз) [5, 7, 14].

Количественные результаты представлены как усредненные данные (\pm стандартное отклонение *S.D.*) 3–5 независимых экспериментов с четырьмя параллелями для каждой точки. Статистическую обработку проводили по критерию Манна–Уитни с помощью программы “Statistica 6.0” (“Microcal Softcare, Inc.”).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рис. 1 показывает, как с помощью специальных предобработок можно заблокировать индукцию БТШ в прогретых раковых клетках.

Действительно, имmunоблоттинг выявлял нокдаун экспрессии HSF1 в клетках HeLa, инфицированных вектором с siRNA (рис. 1, а), и в тех же образцах клеток не происходило накопления индуциальной формы БТШ70 в ответ на гипертермию (рис. 1, б). Аналогичного результата удавалось достичь, обрабатывая культуры HeLa ингибиторами функциональной активности HSF1, такими как кверцетин (рис. 1, в), триптолид или KRIBB11 (данные не приводятся), которые также подавляли HSF1-зависимую индукцию БТШ70 в прогретых клетках HeLa.

Как следует из данных, представленных на рис. 2 и в табл. 1, сочетание гипертермии с обработкой ингибиторами активности или экспрессии HSF1 оказывало довольно мощное радиосенсибилизирующее действие, значительно понижая клоногенность клеток HeLa. Даже в условиях легко переносимого этими клетками прогрева (44°C, 30 мин или 43°C, 60 мин) ингибирование HSF1 существенно увеличивало значение ФИД (табл. 1). Такие выраженные радиосенсибилизирующие эффекты наблюдались только в тех образцах клеток, где индукция БТШ70 была

подавлена предварительным ингибирированием HSF1 (см. рис. 1). Все это говорит об усиении термо-радиосенсибилизации в результате искусственного подавления HSF1-зависимого транскрипционного стресс-ответа в прогретых клетках HeLa. Примененные способы ингибирирования HSF1 практически не влияли на жизнеспособность и радиорезистентность клеток HeLa при нормальных условиях (37°C), но повышали их термоочувствительность (рис. 2, А), что совпадает с результатами более ранней публикации [5].

Основываясь на результатах предыдущих исследований [5–7], можно было ожидать, что предотвращение накопления БТШ в прогретых раковых клетках замедляет их восстановление после теплового стресса и облучения, таким образом стимулируя в них “суицидный” механизм апоптоза. Известно также, что часть клеток, уже погибших от апоптоза, позднее начинает окрашиваться йодистым пропидием из-за перфорации их плазматической мембраны (так называемый вторичный некроз [5, 7]). Проведенный анализ клеточной гибели показал доза-зависимое усиление пострадиационного апоптоза и вторичного некроза в образцах клеток, подвергнутых перед облучением комбинированной обработке, включающей ингибирование экспрессии или активности HSF1 и гипертермию (рис. 3). Результаты, представленные на рис. 3, вполне соответствуют данным по пострадиационному выживанию колоний (см. рис. 2, Б, табл. 1), поскольку интенсификация клеточной гибели (апоптоз + некроз) должна приводить к падению клоногенности, что и наблюдалось после тройного сочетанного воздействия (ингибирование HSF1 + гипертерmia + облучение).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании установлено, что предобработки, ингибирующие HSF1-зависимую индукцию БТШ, позволяют значительно усилить термо-радиосенсибилизацию опухолевых клеток HeLa, которые, как было ранее показано, обладают повышенной терморезистентностью [5, 8].

На молекулярно-клеточном уровне радиосенсибилизирующие эффекты гипертермии обусловлены, главным образом, повреждением термолабильных клеточных белков, которые теряют функциональную активность и агрегируют [6, 7]. Дисфункция многих белков в ядре, цитоплазме и органеллах прогретой клетки приводит к временной остановке биосинтеза, нарушению сиг-

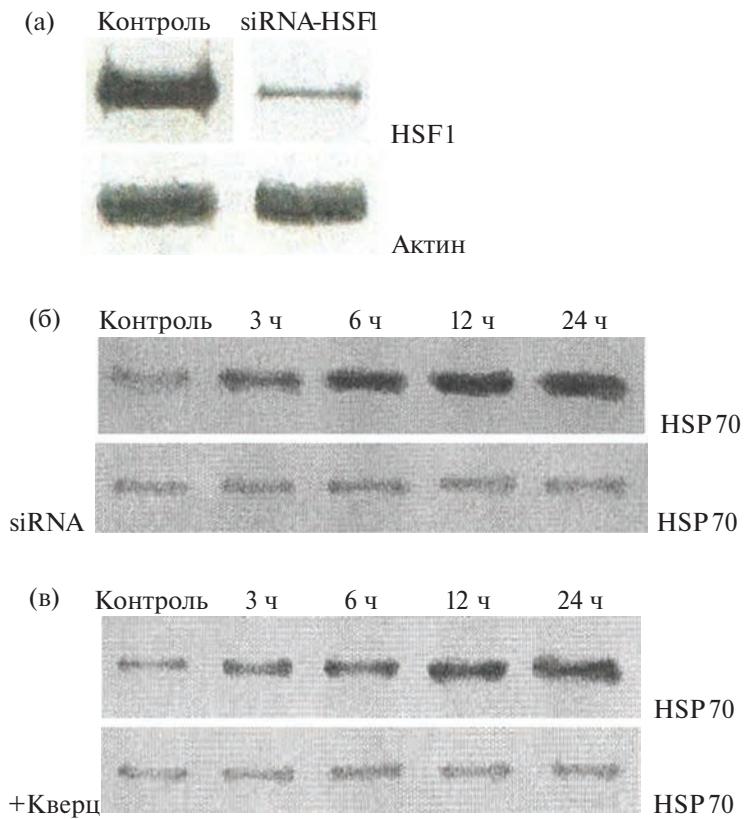


Рис. 1. Фрагменты блотов, показывающие как нокдаун HSF1 с помощью siRNA или ингибирование активности HSF1 кверцетином предотвращают накопление индуциальной формы HSP70 в прогретых клетках HeLa: а – иммуноблоттинг с антителами к HSF1 для подтверждения подавления экспрессии HSF1 и с антителами к актину для контроля за равной нагрузкой; б – иммуноблоттинг с антителами к HSP70, детектирующий содержание HSP70 в клеточных лизатах, приготовленных на разных сроках после прогрева (43°C , 60 мин) клеток без нокдауна HSF1 (верхняя панель) или с нокдауном HSF1 (siRNA); в – иммуноблоттинг с антителами к HSP70, детектирующий содержание HSP70 в образцах клеток на разных сроках после прогрева (43°C , 60 мин) без ингибирования HSF1 (верхняя панель) или в присутствии 30 мкмоль/л кверцетина (+Кверц). Сроки после прогрева клеток указаны (в часах) по верхнему краю блотов.

Fig. 1. Segments of blots, showing how HSF1 knockdown with siRNA or inhibition of the HSF1 activity with quercetin prevents accumulation of the inducible form of HSP70 in heat-stressed HeLa cells: a – immunoblotting with anti-HSF1 antibodies to confirm the suppressed expression of HSF1 and anti-actin antibodies to ensure equal loading of cellular protein matter; b – immunoblotting with anti-HSP70 antibodies detecting the HSP70 level in cell lysates prepared at different time points after heating (43°C , 60 min) cells without HSF1 knockdown (upper panel) or with HSF1 knockdown (siRNA); c – immunoblotting with anti-HSP70 antibodies detecting the HSP70 level in cell lysates prepared at different time points after heating (43°C , 60 min) without the HSF1 inhibition (upper panel) or in the presence of 30 $\mu\text{mol/l}$ quercetin (+querc). Time points following heating are indicated (in hours) at the upper edges of blots.

Таблица 1. Увеличение значений ФИД при комбинировании гипертермии с обработкой ингибиторами активности или экспрессии HSF1

Table 1. The increased values of dose enhancement factors (DEFs) under combination of hyperthermic treatments and treatments with inhibitors of activity or expression of HSF1

Воздействие	Без ингибиторов HSF1	HSF1-siRNA 85–90%-ное падение уровня HSF1	Кверцетин 30 мкмоль/л	Триптолид 10 нмоль/л	KRIBB11 15 мкмоль/л
Гипертермия: 42°C , 90 мин	ФИД = 1.25	ФИД = 1.54	ФИД = 1.6	ФИД = 1.56	ФИД = 1.62
Гипертермия: 43°C , 60 мин	ФИД = 1.34	ФИД = 1.69	ФИД = 1.75	ФИД = 1.83	ФИД = 1.78
Гипертермия: 44°C , 25 мин	ФИД = 1.4	ФИД = 1.9	ФИД = 1.96	ФИД = 2.0	ФИД = 2.13

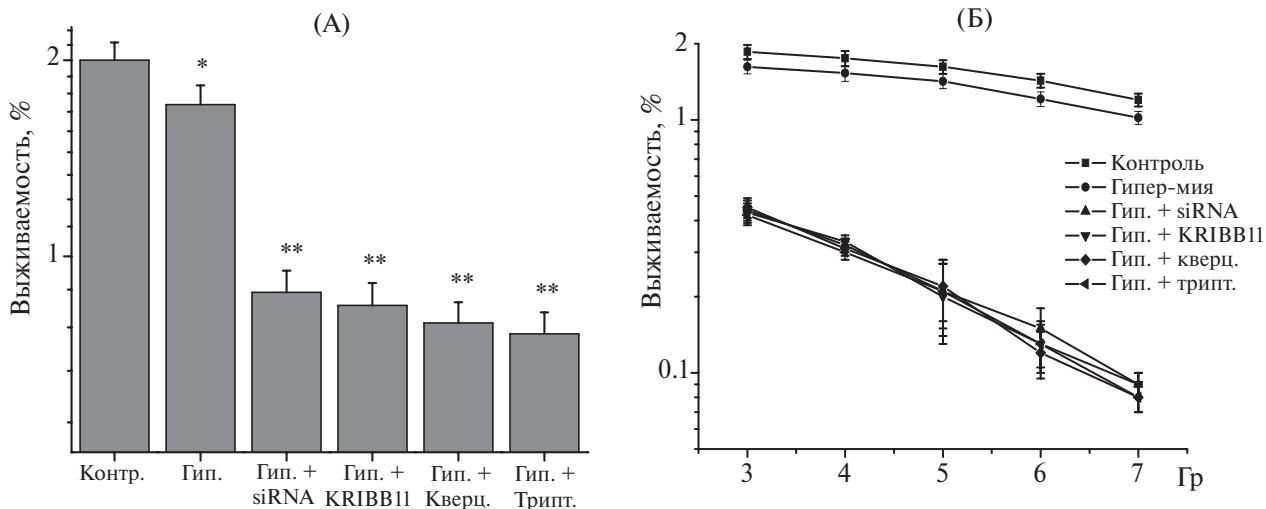


Рис. 2. Падение клоногенности клеток HeLa, подвергнутых гипертермии (А) или гипертермии с последующим облучением (Б), после подавления в них экспрессии или активности HSF1.

Выживаемость колоний необработанных клеток (Контр.) принималась за 100%. Перед облучением (3–7 Гр) клетки выдерживали в условиях гипертермии (Гип.: 43°C, 60 мин) без дополнительных обработок или после нокаудна HSF1 (siRNA), или в присутствии ингибиторов активности HSF1: 30 мкмоль/л кверцетина (Кверц.), 10 нмоль/л триптолида (трипти) или 15 мкмоль/л KRIBB11.

А: * Статистически значимое отличие от контроля, $p < 0,05$; ** – статистически значимое отличие от контроля и от величины, помеченной *, $p < 0,01$.

Б: Все величины, полученные для воздействий гипертермия + ингибитор HSF1 (четыре нижних кривых), статистически значимо отличаются от соответствующих величин в контроле и кривой, полученной для гипертермии, $p < 0,05$.

Fig. 2. The decrease in clonogenicity of HeLa cells subjected to hyperthermia alone (A) or hyperthermia followed by irradiation (B) after suppression in them of the expression or activity of HSF1.

Colony survival in the untreated cells (Contr.) was considered as 100%. Before irradiation (3–7 Gy), the cells were incubated under hyperthermic conditions (Hyp.: 43°C, 60 min) without additional treatments or after knockdown of HSF1 (siRNA), or in the presence of inhibitors of HSF1 activity: 30 μmol/l quercetin (Querc.), 10 n mol/l triptolide (Tript.) or 15 μ mol/l KRIBB11.

А: * Significant difference from control, $p < 0.05$; ** – significant difference from the control and also from the effect of monotreatment with hyperthermia marked *, $p < 0.01$.

Б: All values obtained for every dose of radiation after the combined treatments *hyperthermia + HSF1 inhibitor* (4 lower curves) are significantly different from the corresponding values in the control and also from the curve obtained for monotreatment with hyperthermia, $p < 0.05$.

нальных путей, ионному дисбалансу, коллапсу цитоскелета и т.д., что делает ее более чувствительной к цитотоксическому действию ионизирующего излучения [6, 7]. Как известно, в ответ на тепловой стресс в клетке активируется HSF1 и запускается HSF1-зависимая экспрессия индуцибельных БТШ (БТШ90, БТШ70, БТШ60, БТШ40 и др.), которые должны взаимодействовать с термо-денатурированными белками, чтобы способствовать их дезагрегации и ренатурации или деградации [6]. Таким образом, индукция БТШ является важнейшим защитно-адаптивным механизмом, позволяющим прогретой клетке восстановить нарушенный гомеостаз. Очевидно, что искусственное ингибирование такого HSF1-опосредованного механизма в опухолевых клетках замедлит их восстановление после теплового стресса и сделает их еще более уязвимыми к последующему облучению. Действительно, испы-

тавшим гипертермию клеткам, гомеостаз которых не успел восстановиться из-за вызванного в них дефицита БТШ, будет гораздо сложнее пережить радиационные повреждения, что должно проявиться в снижении их клоногенности, и мы это реально обнаружили (см. рис. 2 и табл. 1).

Ранее было показано, что HSF1 и индуцибельные БТШ могут действовать как эндогенные радиопротекторы в фибробластах [15, 16]. По-видимому, аналогичную (радиопротекторную) функцию HSF1 и БТШ выполняют и в злокачественных клетках. Некоторые БТШ (например, БТШ90 и БТШ70) необходимы для reparации радиационных повреждений ядерной ДНК [17]. Кроме того, известно, что в стрессированных клетках индуцированные БТШ90, БТШ70 и БТШ27 действуют как супрессоры апоптоза [15–17]. Если так, БТШ, накопленные

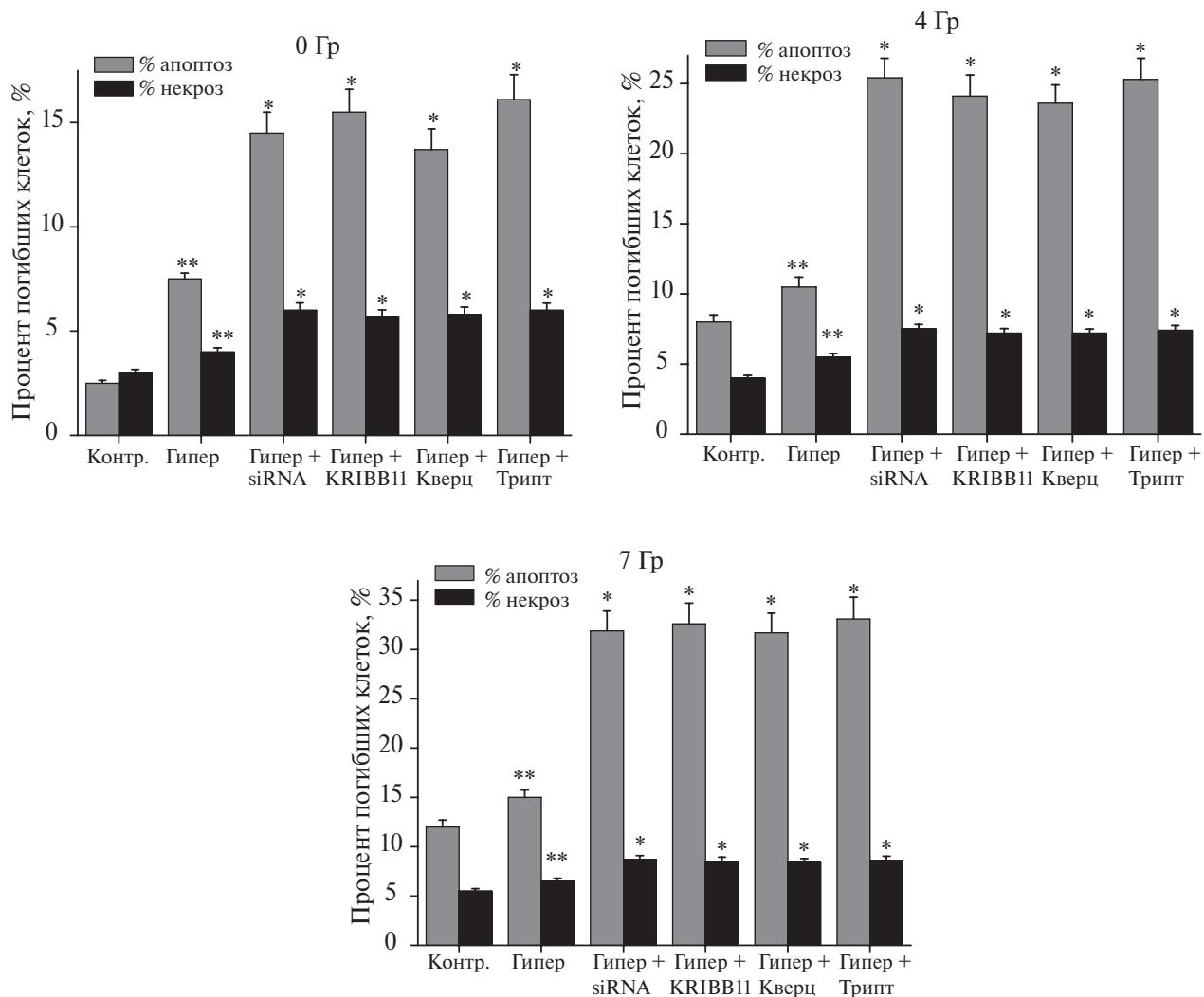


Рис. 3. Усиление клеточной гибели (апоптоза и некроза) в культурах HeLa, подвергнутых гипертермии или гипертермии с последующим облучением после подавления в них экспрессии или активности HSF1.

Клетки перед облучением (4 или 7 Гр) прогревали (43°C , 60 мин) без дополнительных обработок или после нокдауна HSF1 (siRNA), или в присутствии ингибиторов активности HSF1: 30 мкмоль/л кверцетина (Кверц), 10 нмоль/л триптолида (Трипт) или 15 мкмоль/л KRIBB11.

* Статистически значимое отличие от контроля, $p < 0,05$; ** статистически значимое отличие от контроля и от величины, помеченной *, $p < 0,05$.

Fig. 3. The enhanced cell death (apoptosis and necrosis) in HeLa cells subjected to hyperthermia alone or hyperthermia followed by irradiation after suppression of HSF1 expression or activity in them.

Before irradiation (4 or 7 Gy), cells were heat-stressed (43°C , 60 min) without additional treatments or after knockdown of HSF1 (siRNA), or in the presence of inhibitors of HSF1 activity: 30 $\mu\text{mol/l}$ quercetin (Querc), 10 n $\mu\text{mol/l}$ M triptolide (Tript) or 15 $\mu\text{mol/l}$ KRIBB11.

* Significant difference from control, $p < 0.05$; ** significant difference from the control and from the value marked *, $p < 0.05$.

в клетках HeLa после гипертермии (в частности, BT70 – см. рис. 1, б, в), могут повышать их радиорезистентность, ускоряя репарацию разрывов ДНК и блокируя апоптотическую гибель. Соответственно, искусственное предотвращение индукции и накопления BT70 в прогретых опухолевых клетках должно снижать их радиорезистентность, способствуя пострадиационному

апоптозу, что и имело место в случае ингибирования активности или экспрессии HSF1 в культурах HeLa (см. рис. 3). Такое усиление апоптотической гибели после сочетанного воздействия может быть основной причиной обнаруженного падения клоногенности в образцах облученных клеток с заблокированной индукцией BT70 (см. рис. 2 и табл. 1).

Хотя использованные в данном исследовании ингибиторы (кверцетин, триптолид, KRIBB11) и siRNA-векторы пока нельзя применять в клинике, описанные нами результаты доказывают принципиальную возможность и потенциальную эффективность предложенного подхода. В будущем, когда будут разработаны фармакологические ингибиторы HSF1 или клинически допустимые методы подавления экспрессии БТШ с помощью генной терапии, предложенный нами способ усиленной термо-радиосенсибилизации злокачественных опухолей сможет найти практическое применение, в частности, при комбинированном лечении РШМ. Представленные в предыдущей публикации [17] результаты позволяют надеяться, что аналогичный способ будет эффективен и для опухолей молочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если сравнивать с эффектами одной гипертермии, сочетанное воздействие *гипертермия + ингибирование активности или экспрессии HSF1* значительно усиливало радиосенсибилизацию опухолевых клеток HeLa, что проявлялось в более выраженном подавлении их клоногенности и в интенсификации пострадиационного апоптоза. В перспективе, подобная комбинация локальной гипертермии с клинически применимыми ингибиторами HSF1-зависимой индукции БТШ может более эффективно сенсибилизировать терморезистентные и радиорезистентные опухоли к ЛТ.

Работа выполнена без целевого финансирования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Мкртчян Л.С., Замулаева И.А., Киселева В.И., Титова В.А., Крикунова Л.И. Рак шейки матки: химиолучевая терапия и прогностическая роль вируса папилломы человека. Под ред. С.А. Иванова и А.Д. Каприной. М.: ГЕОС, 2022. 190 с. [Mkrtchjan L.S., Zamulaeva I.A., Kiseleva V.I., Titova V.A., Krikunova L.I. Rak shejki matki: himioluchevaja terapija i prognosticheskaja rol' virusa papillomy cheloveka. Pod red. S.A. Ivanova i A.D. Kaprina]. Moskva: GEOS, 2022. 190 p. (In Russ)].
- Bhatla N., Aoki D., Sharma D.N., Sankaranarayanan R. FIGO Cancer Report 2018 Cancer of the cervix uteri. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2018;143(2):22–36.
- Datta N.R., Ordonez S.G., Gaip U.S. et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. *Cancer Treat. Rev.* 2015;41(9):742–753.
- Kokura S., Yoshikawa T., Ohnishi T. Hyperthermic oncology from bench to bedside. Springer, 2016. 444 p.
- Кудрявцев В.А., Макарова Ю.М., Кабаков А.Е. Термосенсибилизация опухолевых клеток ингибиторами активности и экспрессии шаперонов. *Биомед. химия.* 2012;58(6):662–672. [Kudryavtsev V.A., Makarova Yu.M., Kabakov A.E. Thermosensitization of tumor cells with inhibitors of chaperone activity and expression. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2012;6(1): 61–67. (In Russ)]
- Кабаков А.Е., Анохин Ю.Н., Лебедева Т.В. Реакции нормальных и опухолевых клеток и тканей на гипертермию в сочетании с ионизирующей радиацией. Обзор. *Радиация и риск.* 2018;27(4):141–154. [Kabakov A.E., Anokhin Yu.N., Lebedeva T.V. Reactions of normal and tumor cells and tissues to hyperthermia in combination with ionizing radiation. review. *Radiation and risk.* 2018;27(4):141–154. (In Russ)]. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-4-141-154.
- Кабаков А.Е., Кудрявцев В.А., Хохлова А.В. и др. Апоптоз в опухолевых клетках, подвергнутых сочетанному действию гипертермии и облучения: исследование молекулярных механизмов и мишней. *Радиация и риск.* 2018;27(2):62–75. [Kabakov A.E., Kudryavtsev V.A., Khokhlova A.V. et al. Apoptosis in tumor cells subjected to the combined action of hyperthermia and irradiation: a study of the molecular mechanisms and targets. *Radiation and risk.* 2018;27(2):62–75. (In Russ)]. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-62-75.
- Rossi A., Ciafre S., Balsamo M. et al. Targeting the heat shock factor 1 by RNA interference: a potent tool to enhance hyperthermochemotherapy efficacy in cervical cancer. *Cancer Res.* 2006;66(15):7678–7685. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4282.
- Hosokawa N., Hirayoshi K., Kudo H. et al. Inhibition of the activation of heat shock factor in vivo and in vitro by flavonoids. *Mol. Cell. Biol.* 1992;12(8):3490–3498.
- Westerheide S.D., Kawahara T.L.A., Orton K. et al. Triptolide, an inhibitor of the human heat shock response that enhances stress-induced cell death. *J. Biol. Chem.* 2006;281(14):9616–9622.
- Yoon Y.J., Kim J.A., Shin K.D. et al. KRIBB11 inhibits HSP70 synthesis through inhibition of heat shock factor 1 function by impairing the recruitment of positive transcription elongation factor b to the hsp70 promoter. *J. Biol. Chem.* 2011;286(3):1737–1747.
- Zaarur N., Gabai V.L., Porco Jr. J.A. et al. Targeting heat shock response to sensitize cancer cells to proteasome and Hsp90 inhibitors. *Cancer Res.* 2006;66(3): 1783–1791. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3692.

13. Kudryavtsev V.A., Khokhlova A.V., Mosina V.A. et al. Induction of Hsp70 in tumor cells treated with inhibitors of the Hsp90 activity: A predictive marker and promising target for radiosensitization. *PLoS One.* 2017;2(3):e0173640. DOI: 10.1371/journal.pone.0173640. eCollection 2017.
14. Kabakov A.E., Gabai V.L. Cell death and survival assays. *Methods Mol. Biol.* 2018;1709:107–127.
15. Kabakov A.E., Malyutina Ya.V., Latchman D.S. Hsf1-mediated stress response can transiently enhance cellular radioresistance. *Radiat. Res.* 2006;165(4):410–423. DOI: 10.1667/rr3514.1.
16. Малютина Я.В., Кабаков А.Е. Предрадиационная индукция белков теплового шока повышает клеточную радиорезистентность. *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2007;47(3): 273–279. [Malyutina Ja.V., Kabakov A.E. Predradiatsionnaja induktsija belkov teplovogo shoka povyshaet kletochnuju radiorezistentnost. *Radiats. Biol. Radioecol.* 2007;47(3): 273–279. (In Russ)].
17. Якимова А.О., Кабаков А.Е. Высокая термочувствительность клеток MDA-MB-231 как предпосылка для терморадиосенсибилизации трижды негативного рака молочной железы в клинической практике. *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2023;63(1):273–279. [Yakimova A.O., Kabakov A.E. High thermosensitivity of MDA-MB-231 cells as a basis for thermoradiosensitization of triple negative breast cancer in clinical practice. *Radiats. Biol. Radioecol.* 2023;63(1):273–279. (In Russ)]. DOI: 10.31857/S0869803123010113

Enhanced Thermo-Radiosensitization of Tumor Cells Through Suppression of the Transcriptional Stress Response by Inhibiting HSF1 Activity or Expression

A. E. Kabakov*, V. A. Mosina, A. V. Khokhlova, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin

*Medical Radiological Research Center of the Federal State Budgetary Institution
of National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Obninsk, Russia*

*E-mail: aekabakov@hotmail.com

Hyperthermia is used in combination with radiation therapy to enhance the radiation response of the target tumor. However, heating of cancer cells activates the HSF1 transcription factor in them and stimulates the HSF1-dependent induction of heat shock proteins (HSPs), which can significantly impair the antitumor effects of hyperthermia and radiation exposure. The aim of this study was to examine the possibility of enhancing the radiosensitizing effect of hyperthermia on cancer cells by suppressing the HSF1-mediated HSP induction in them. The object of the study were HeLa cells derived from a malignant tumor of the human cervix. Before irradiation (2–7 Gy), cells were subjected to heat stress (42°–44°C for 20–60 min) without or in the presence of HSF1 transcriptional activity inhibitors (quercetin, triptolide, KRIBB11). In certain cell samples, HSF1 expression was preliminarily knocked down using small interfering RNAs. Cell death and survival was assessed by the levels of apoptosis/necrosis and clonogenic ability. Expression of HSF1 and HSP was analyzed by immunoblotting. It was found that, compared with the radiosensitizing effects of hyperthermia alone, the combined treatment (HSF1 activity inhibition or HSF1 knockdown + heating) significantly increased the thermo-radiosensitization of cancer cells; this was manifested in the intensification of their post-radiation death (apoptosis + necrosis), as well as in a decrease in clonogenicity. This enhancement of thermo-radiosensitization was observed under the HSP induction blockade. Thus, the combination of hyperthermia with inhibitors of HSF1 activity or expression can effectively sensitize thermoresistant and radioresistant tumors to radiation therapy.

Keywords: cervical cancer, transcription factor, heat shock protein, hyperthermia, small interfering RNAs, radioresistance

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кабаков Александр Евгеньевич, ORCID 0000-0003-1041-1543 Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Обнинск, Россия; e-mail: aekabakov@hotmail.com

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ. РАДИОЭКОЛОГИЯ

Мосина Вера Алексеевна, ORCID 009-0001-7667-6301, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал “НМИЦ радиологии” Минздрава России. Обнинск, Россия; e-mail: mva210@rambler.ru

Хохлова Анна Вячеславовна, ORCID 0000-0002-4391-6321, Медицинский радиологический научный

том 64 № 6 2024

центр им. А.Ф. Цыба – филиал “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Обнинск, Россия; e-mail: demidkina@yandex.ru

Иванов Сергей Анатольевич, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Обнинск, Россия.

Каприн Андрей Дмитриевич, ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва, Россия.

Kabakov Alexander E., ORCID 0000-0003-1041-1543. Medical Radiological Research Center of the Federal State Budgetary Institution of National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia; e-mail: aekabakov@hotmail.com

Mosina Vera A., ORCID 009-0001-7667-6301, Medical Radiological Research Center of the Federal State Budgetary Institution of National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia; e-mail: mva210@rambler.ru

Khokhlova Anna V. ORCID 0000-0002-4391-6321, Medical Radiological Research Center of the Federal State Budgetary Institution of National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia; e-mail: demidkina@yandex.ru

Ivanov Sergey A., Medical Radiological Research Center of the Federal State Budgetary Institution

of National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia.

Kaprin Andrey D., FSBI “National Medical Research Radiological Centre” (NMRRCC) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

ВКЛАД АВТОРОВ:

А.Е. Кабаков – планирование исследования, участие в экспериментах, написание статьи.

В.А. Мосина – участие в экспериментах, приготовление графических рисунков.

А.В. Хохлова – участие в экспериментах.

С.А. Иванов – административная функция, материальное и финансовое обеспечение.

А.Д. Каприн – административная функция, материальное и финансовое обеспечение.

A.E. Kabakov – planning the study, participating in experiments, writing the article.

V.A. Mosina – participation in experiments, preparation of graphic drawings.

A.V. Khokhlova – participation in experiments.

S.A. Ivanov – administrative function, material and financial support.

A.D. Kaprin – administrative function, material and financial support.

ОБЩАЯ РАДИОБИОЛОГИЯ

УДК 577:575.224.23:57.084.1:599.323.4:539.1.047

СНИЖЕНИЕ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭФФЕКТОВ, РЕГИСТРИРУЕМЫХ В ЭРИТРОЦИТАХ ПЕРЕФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ОБЛУЧЕННЫХ МЫШЕЙ, В РЕЗУЛЬТАТЕ ИХ КОНТАКТА С НЕОБЛУЧЕННЫМИ ЖИВОТНЫМИ

© 2024 г. И. Н. Когарко¹, В. В. Петушкива^{1,*}, Б. С. Когарко¹,
О. В. Ктиторова¹, Е. А. Нейфах¹, И. И. Ганеев¹, Н. С. Кузьмина^{1,2}

¹Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия

²Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

*E-mail: vladapetushkova@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.04.2024 г.

После доработки 21.05.2024 г.

Принята к публикации 29.05.2024 г.

Показаны противоположно направленные эффекты, заключающиеся в изменении поврежденности генома клеток организма облученных и необлученных особей в результате их взаимного контакта (передача «сигналов» взаимодействия). Снижение радиационно-индукционных изменений в облученных клетках при контакте с необлученными клетками – «свидетелями» определено как «эффект спасения». В настоящем исследовании были использованы совместно содержащиеся облученные и необлученные мыши, которые были облучены в дозе 3 Гр. С помощью микроядерного теста оценивали частоту полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) с микроядрами (МЯ), нормальных хроматофильных эритроцитов (НХЭ) микроядрами, суммарное количество эритроцитов на 3-е, 7-е, 14-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки после облучения. Было выявлено у облученных животных статистически значимое снижение частоты (НХЭ) эритроцитов с МЯ по сравнению с γ -контролем t_2 : на 3-е сутки после начала эксперимента при содержании в одной клетке без перегородки ($t_2 = 2.35$; $p = 0.03$); на 14-е сутки как в группе, где животные содержались без перегородки ($t_2 = 6.03$; $p = 0.000011$), так и в группе с перегородкой ($t_2 = 3.29$; $p = 0.004$); на 60-сутки в группе животных, содержащихся без перегородки ($t_2 = 2.8$; $p = 0.01$). Полученный результат может свидетельствовать, что контакт между облученными и необлученными мышами приводит к понижению числа поврежденных клеток у облученного животного, что может быть обозначено как «эффект спасения». У необлученных мышей – «свидетелей», содержащихся с облученными мышами в клетке с перегородкой, на 14-е сутки выявлена тенденция к превышению частоты микроядерных нормохроматофильных эритроцитов показателей в биоконтроле ($t_1 = 1.79$; $p = 0.9$); на 60-е сутки у необлученных мышей – «свидетелей», содержащихся с облученными мышами в клетке без перегородки, также выявлена тенденция к превышению частоты микроядерных эритроцитов показателей в биоконтроле ($t_1 = 1.39$; $p = 0.18$). На основании полученных в настоящей работе данных предполагается, что обнаруженный «эффект спасения» может быть применен как тест снижения уровня повреждающего действия радиации и пострадиационного восстановления клеток.

Ключевые слова: радиационно-индукционный «эффект спасения»; микроядерный тест; эритроциты; пострадиационное восстановление клеток

DOI: 10.31857/S0869803124060059, EDN: NDHZAЕ

В настоящее время ведутся многочисленные исследования по разработке различного рода моделей (математических, медико-биологических, генетических и др.) с целью количественной и качественной оценки радиобиологических эффектов на клеточном и молекулярном уровнях [1]. Такое направление работ является важным инструментом для объяснения законо-

мерностей реализации последствий радиационного воздействия и создания тест-систем для своевременного их выявления в организме облученного человека. Анализ отдаленных «немишенных эффектов» воздействия ионизирующих излучений, в том числе «эффекта свидетеля» и «эффекта спасения» — отдельное направление исследований.

Если говорить об экспериментальных работах на культурах клеток *in vitro*, радиационно-индуцированный “эффект свидетеля” – это явление, при котором необлученные “свидетели”, находящиеся в непосредственном контакте с облученными клетками или в той среде, в которой содержались экспонированные клетки, демонстрируют такие же реакции, как если бы они сами подверглись воздействию радиации [2]. Радиационно-индуцированный “эффект спасения” – феномен, проявляющийся в снижении выраженности негативных эффектов в облученных клетках в результате контакта с неэкспонированными “свидетелями” или со средой, в которой ранее культивировали клетки, не подвергшиеся радиационному воздействию [3].

Впервые “эффект спасения” был обнаружен в 2011 г. при культивировании нормальных клеток – фибробластов легких человека и опухолевых клеток (клетки рака шейки матки человека) [4]. Радиационно-индуцированный “эффект спасения” был определен как снижение выраженности негативных эффектов отрицательного воздействия в облученных клетках при наличии контакта с неэкспонированными клетками-“свидетелями”. Было показано изменение уровня экспрессии p-53 связывающего белка и микроядер, а также уменьшение числа апоптотических клеток.

Цель настоящей работы заключалась в выявлении “эффекта спасения” на модели эритроцитов ПК мышей, подвергшихся воздействию γ -излучения и содержавшихся совместно с необлученными животными-“свидетелями”. Демонстрация данного феномена как модели регистрации уменьшения выраженности негативных эффектов радиации на клетках различных видов применима для идентификации степени пострадиационного восстановления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы 60 беспородных мышей-самок. Исследование проводили на белых беспородных мышах, сток CD1 (ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России) в возрасте 2,5 мес., массой 23–26 г к началу эксперимента. Данные животные были здоровы и содержались в экспериментальных условиях, соответствующих международным нормам [5, 6]. Грызуны ($n = 20$) подверглись облучению в дозе 3 Гр на исследовательской радиобиологической гамма-установке ИГУР-1М с 4 источниками ^{137}Cs , мощность дозы 0,79 Гр/мин, неравномерность γ - поля в рабочем

пространстве не более 5%. Поглощенная доза для мышей составила 3,0 Гр.

Были взяты четыре клетки, в которые помещались экспериментальные животные. В каждой находилось по пять облученных и пять необлученных мышей (мыши-“свидетели”). В двух из четырех клеток экспонированные и необлученные мыши могли свободно контактировать друг с другом. В двух других клетках облученные и необлученные животные были разделены металлической сеткой, что исключало их тактильный контакт. В качестве групп сравнения были взяты необлученные мыши (группа биоконтроля, $n = 10$) и облученные животные (группа облученного контроля, $n = 10$), каждая из которых содержалась в отдельной клетке. Получено шесть экспериментальных групп, продолжительность эксперимента составила 3 мес.

Применили метод подсчета изменения частоты микроядерных (МЯ) эритроцитов, который является способом оценки генотоксического действия различных факторов, а именно, выявления нарушений, ассоциированных с нестабильностью генома, а также других клеточных патологических процессов, связанных с повреждением ДНК, хроматина и нарушением деления клеток [7].

Кровь из хвостовой вены мышей отбирали на 3-и, 7-, 14-, 30-, 60-, 90-е сутки после начала эксперимента. Готовили мазки крови для определения частоты эритроцитов с микроядрами, а также клеточного состава периферической крови. Мазки фиксировали метанолом в течение 3 мин, высушивали, окрашивали по Романовскому-Гимзе. Препараты для анализа кодировали. Кодированные препараты анализировали с помощью микроскопов Axio Scop. A1 и Axio Image. M2 (Ziess). Максимальный разовый объем кровопотери для каждого животного не превышал 3% от объема циркулирующей крови (для мышей данной возрастной группы). С целью определения частоты эритроцитов с микроядрами анализировали 1000 полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) и не менее 2000 нормальных (окси菲尔ных) эритроцитов (НХЭ).

Статистический анализ проводили двумя методами: с помощью *t*-критерия Стьюдента и многофакторного дисперсионного анализа признаков сопряженности с применением обобщенной линейной модели. С помощью *t*-критерия Стьюдента различия принимали статистически значимыми при вероятности 0-гипотезы

$p < 0.05$. Для сравнительного анализа полученных данных выделили следующие воздействующие факторы: γ -излучение; срок после начала эксперимента; “фактор контакта” — вид контакта между облученным и необлученным животным (0 — отсутствие контакта между облученными и необлученными животными; 1 — обонятельный контакт (с перегородкой); 2 — тактильный и обонятельный контакт (без перегородки).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данной работе производили оценку частоты ПХЭ с микроядрами (табл. 1), нормальных НХЭ эритроцитов с микроядрами (табл. 2), суммарного количества эритроцитов (табл. 3) в периферической крови у мышей через 3, 7, 14, 30, 60 и 90 суток после начала эксперимента.

В группе биологического контроля средняя частота ПХЭ с микроядрами в периферической крови мышей составляла 0.2–0.6 %. Начиная с 7-х суток после воздействия γ -излучения у животных происходило статистически значимое ($t = 2.95$; $p = 0.01$) увеличение частоты ПХЭ с микроядрами, когда этот показатель превышал значение в группе биологического контроля почти в 5 раз. Такой высокий уровень цитогенетических повреждений сохранялся до 14 суток, а далее происходило снижение частоты рассматриваемых хромосомных нарушений (рис. 1).

В группах необлученных животных—“свидетелей” статистически значимые изменения ча-

стот ПХЭ с микроядрами не выявлены. Однако, отметим, что на 7-е сутки у этих неэкспонированных мышей, содержащихся с облученными грызунами в клетке с перегородкой, выявлена тенденция к повышению уровня микроядерных эритроцитов ($t_1 = 0.88$; $p = 0.39$). При этом, у облученных животных, контактировавших с необлученными мышами — “свидетелями” (клетка с перегородкой) на 14-е сутки после начала эксперимента зарегистрировано статистически значимое ($t = 2.32$; $p = 0.03$) снижение частоты ПХЭ с микроядрами по сравнению со значением показателя в группе γ -контроля (рис. 2). Предполагается, что данный результат является “эффектом спасения” для ПХЭ с микроядрами.

При анализе частоты НХЭ с микроядрами в группе биологического контроля было выявлено, что этот показатель в начале эксперимента составлял $1.09 \pm 0.18\%$. В дальнейшем происходило его снижение, и на 90-е сутки частота НХЭ с микроядрами была равна $0.26 \pm 0.12\%$. Исследования на протяжении всего эксперимента показали, что воздействие γ -излучения в дозе 3 Гр приводило к статистически значимому повышению частоты цитогенетических нарушений. Так на 14-е сутки после начала эксперимента рассматриваемый показатель в 3.7 раза превышал таковой в группе биологического контроля. В последующем, начиная с 30-х суток, в группе γ -контроля частота НХЭ эритроцитов с микроядрами существенно не менялась, составляла около 1%, превышая соответствующие значения в группе биологического контроля в 2–3 раза (рис. 3).

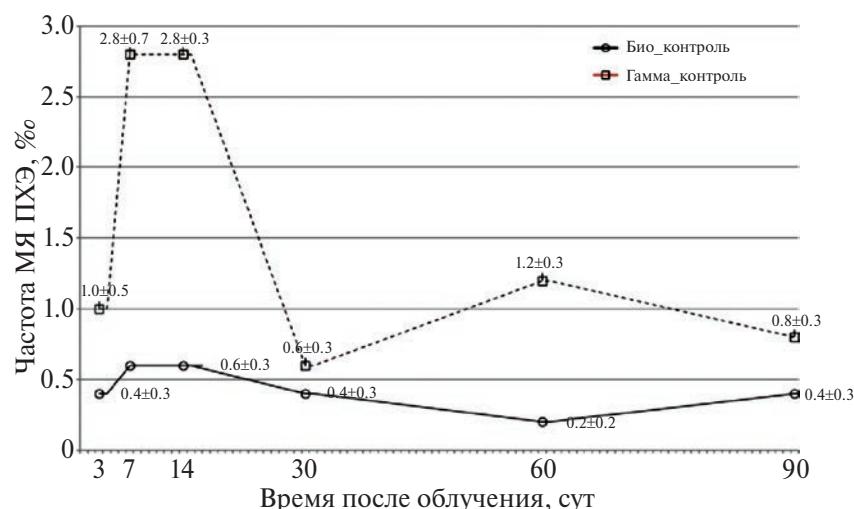


Рис. 1. Изменение частоты микроядерных полихроматофильных эритроцитов в ПК мышей под действием γ -облучения. Сравнение биоконтроля и облученного контроля.

Fig. 1. Change in the frequency of micronucleated polychromatophilic erythrocytes in peripheral blood of mouse under the influence of γ irradiation. Comparison of biological control and irradiated control.

Таблица 1. Частота полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в периферической крови экспериментальных животных в различные сроки после начала эксперимента, %^о

Table 1. Frequency of polychromatophilic erythrocytes with micronucleus in the peripheral blood of experimental animals at different times after the beginning of the experiment, %^о

Время после начала эксперимента, сут	Биологический контроль	Необлученные свидетели (перегородка)	Необлученные свидетели (перегородка)	Облученные в одной клетке с необлученными свидетелями (перегородка)	
				Облученные в одной клетке с необлученными свидетелями (перегородка)	Облученные в одной клетке с необлученными свидетелями (перегородка)
3	0.4 ± 0.27	0.2 ± 0.2	0	1 ± 0.45	0.6 ± 0.31
		$t_1 = 0.6; p = 0.56$	$t_1 = 1.5; p = 0.15$	$t_1 = 1.15; p = 0.265$	$t_1 = 0.49; p = 0.63$
				$t_2 = 0.74; p = 0.47$	$t_1 = 0.4; p = 0.69$
7	0.6 ± 0.31	0.4 ± 0.27	1 ± 0.33	2.8 ± 0.68	$t_2 = 0.65; p = 0.52$
					$t_2 = 0.52$
					2 ± 0.52
14	0.6 ± 0.31	0	0.2 ± 0.2	2.8 ± 0.33	$t_1 = 2.33; p = 0.03$
					$t_1 = 2.33; p = 0.03$
					$t_2 = 0.94; p = 0.36$
					$t_2 = 0.94; p = 0.36$
30	0.4 ± 0.27	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.6 ± 0.31	$t_1 = 4.92; p = 0.00011$
					$t_1 = 4.92; p = 0.00011$
					$t_1 = 2.15; p = 0.05$
					$t_1 = 2.15; p = 0.05$
60	0.2 ± 0.2	0.4 ± 0.27	0.4 ± 0.27	1.2 ± 0.33	$t_1 = 1.76; p = 0.1$
					$t_1 = 1.76; p = 0.1$
					$t_2 = 2.32; p = 0.03$
					$t_2 = 2.32; p = 0.03$
90	0.4 ± 0.27	0.6 ± 0.31	0.2 ± 0.2	0.8 ± 0.33	$t_1 = 1.39; p = 0.18$
					$t_1 = 1.39; p = 0.18$
					$t_2 = 2.06; p = 0.05$
					$t_2 = 2.06; p = 0.05$
					$t_2 = 0; p = 1$
					$t_2 = 0; p = 1$

Примечание. t_1 — значение t -критерия Стьюдента при сравнении с показателем в группе биологического контроля; t_2 — значение t -критерия Стьюдента при сравнении со значением показателя в группе γ -контроля; p — уровень значимости.

*Статистически значимые результаты.

Таблица 2. Частота нормохроматофильных эритроцитов с микроядрами в периферической крови экспериментальных животных в различные сроки после начала эксперимента, %
Table 2. Frequency of normochromatophilic erythrocytes with micronucleus in the peripheral blood of experimental animals at different times after the start of the experiment, %

Время после начала эксперимента, сут	Биологический контроль		Необлученные свидетели (перегородка)		γ -Контроль		Облученные в одной клетке с необлученными свидетелями (перегородка)	
	Необлученные свидетели	Необлученные свидетели (перегородка)						
3	1.09 ± 0.18	1 ± 0.24	1.2 ± 0.14	2.01 ± 0.23	1.21 ± 0.25*	1.21 ± 0.31	t ₁ = 0.39; p = 0.701	t ₁ = 2.89; p = 0.01
		t ₁ = 0.3; p = 0.77	t ₁ = 0.46; p = 0.65	t ₁ = 3.17; p = 0.005	t ₂ = 2.35; p = 0.03	t ₂ = 2.35; p = 0.03	t ₁ = 0.39; p = 0.701	t ₁ = 2.89; p = 0.01
7	1.17 ± 0.11	1.34 ± 0.17	1.62 ± 0.24	2.71 ± 0.35	2.93 ± 0.52	2.22 ± 0.3	t ₁ = 4.22; p = 0.00051	t ₁ = 3.27; p = 0.0043
		t ₁ = 0.86; p = 0.4	t ₁ = 1.71; p = 0.1	t ₁ = 1.71; p = 0.1	t ₂ = 0.34; p = 0.74	t ₂ = 0.34; p = 0.74	t ₁ = 3.29; p = 0.0041	t ₁ = 3.29; p = 0.0041
14	0.64 ± 0.11	0.63 ± 0.21	1.02 ± 0.19	2.37 ± 0.22	0.9 ± 0.11*	1.47 ± 0.16*	t ₁ = 7.16; p = 0.0000011	t ₁ = 1.72; p = 0.1
		t ₁ = 0.04; p = 0.97	t ₁ = 1.79; p = 0.09	t ₁ = 1.79; p = 0.09	t ₂ = 6.03; p = 0.000011	t ₂ = 6.03; p = 0.000011	t ₁ = 4.28; p = 0.0005	t ₁ = 4.28; p = 0.0005
30	0.58 ± 0.1	0.36 ± 0.13	0.51 ± 0.11	0.95 ± 0.13	1.2 ± 0.14	1.55 ± 0.19	t ₁ = 2.25; p = 0.037	t ₁ = 3.69; p = 0.002
		t ₁ = 1.35; p = 0.19	t ₁ = 0.49; p = 0.63	t ₁ = 0.49; p = 0.63	t ₂ = 1.3; p = 0.21	t ₂ = 1.3; p = 0.21	t ₁ = 3.69; p = 0.002	t ₁ = 4.54; p = 0.0003
60	0.37 ± 0.14	0.75 ± 0.23	0.1 ± 0.07	1.05 ± 0.13	0.52 ± 0.14*	1.42 ± 0.24	t ₁ = 3.5; p = 0.003	t ₁ = 2.59; p = 0.02
		t ₁ = 1.39; p = 0.18	t ₁ = 1.75; p = 0.1	t ₁ = 1.75; p = 0.1	t ₂ = 2.8; p = 0.01	t ₂ = 2.8; p = 0.01	t ₁ = 3.77; p = 0.001	t ₁ = 3.77; p = 0.001
90	0.26 ± 0.12	0.26 ± 0.12	0.82 ± 0.26	1.31 ± 0.18	0.82 ± 0.17	1.14 ± 0.23	t ₁ = 4.92; p = 0.0001	t ₁ = 2.65; p = 0.02
		t ₁ = 0.02; p = 0.98	t ₁ = 1.99; p = 0.06	t ₁ = 1.99; p = 0.06	t ₂ = 1.97; p = 0.06	t ₂ = 1.97; p = 0.06	t ₁ = 3.4; p = 0.032	t ₂ = 0.58; p = 0.57

Примечание. t_1 — значение t -критерия Стьюдента при сравнении с показателем в группе биологического контроля; t_2 — значение t -критерия Стьюдента при сравнении со значением показателя в группе «контроль»; n — уровень значимости

* Статистически значимые результаты.

Таблица 3. Частота эритроцитов с микроядрами в ПК экспериментальных животных в различные сроки после начала эксперимента, %
Table 3. Frequency of erythrocytes with micronucleus in the peripheral blood of experimental animals at different times after the start of the experiment, %

Время после начала эксперимента, сут	Биологический контроль	Необлученные свидетели (перегородка)	Необлученные свидетели (перегородка)	γ -Контроль	Облученные в одноклетке с необлученными свидетелями	Облученные в одноклетке с необлученными свидетелями (перегородка)
3	0.95 ± 0.15	0.83 ± 0.2	0.95 ± 0.11	1.8 ± 0.17	1.09 ± 0.2*	1.81 ± 0.25
		$t_1 = 0.47; p = 0.64$	$t_1 = 0.01; p = 0.99$	$t_1 = 3.8; p = 0.001$	$t_1 = 0.56; p = 0.582$	$t_1 = 2.92; p = 0.01$
					$t_2 = 2.75; p = 0.01$	$t_2 = 0.04; p = 0.97$
7	1.05 ± 0.09	1.14 ± 0.16	1.49 ± 0.21	2.74 ± 0.34	2.74 ± 0.48	2.17 ± 0.29
		$t_1 = 0.5; p = 0.62$	$t_1 = 1.93; p = 0.07$	$t_1 = 4.74; p = 0.00016$	$t_1 = 3.4; p = 0.0027$	$t_1 = 3.62; p = 0.002$
					$t_2 = 0; p = 1$	$t_2 = 1.25; p = 0.23$
14	0.63 ± 0.09	0.5 ± 0.16	0.85 ± 0.14	2.47 ± 0.21	1.09 ± 0.11*	1.5 ± 0.16*
		$t_1 = 0.7; p = 0.49$	$t_1 = 1.29; p = 0.21$	$t_1 = 8.16; p = 0.000002$	$t_1 = 3.19; p = 0.01$	$t_1 = 4.71; p = 0.0002$
					$t_2 = 5.94; p = 0.000013$	$t_2 = 3.73; p = 0.002$
30	0.54 ± 0.06	0.33 ± 0.13	0.45 ± 0.11	0.88 ± 0.13	1.16 ± 0.14	1.4 ± 0.16
		$t_1 = 1.46; p = 0.16$	$t_1 = 0.74; p = 0.47$	$t_1 = 2.28; p = 0.035$	$t_1 = 4.08; p = 0.001$	$t_1 = 4.83; p = 0.0001$
					$t_2 = 1.48; p = 0.16$	$t_2 = 2.47; p = 0.02$
60	0.34 ± 0.14	0.67 ± 0.18	0.16 ± 0.07	1.09 ± 0.11	0.62 ± 0.18*	1.37 ± 0.21
		$t_1 = 1.47; p = 0.16$	$t_1 = 1.13; p = 0.27$	$t_1 = 4.21; p = 0.001$	$t_1 = 1.24; p = 0.23$	$t_1 = 4.13; p = 0.001$
					$t_2 = 2.24; p = 0.04$	$t_2 = 1.22; p = 0.24$
90	0.29 ± 0.09	0.33 ± 0.08	0.69 ± 0.23	1.2 ± 0.14	0.9 ± 0.17	1.03 ± 0.22
		$t_1 = 0.31; p = 0.76$	$t_1 = 1.64; p = 0.12$	$t_1 = 5.4; p = 0.00004$	$t_1 = 3.16; p = 0.01$	$t_1 = 3.06; p = 0.0067$
					$t_2 = 1.37; p = 0.19$	$t_2 = 0.65; p = 0.52$

Примечание. t_1 — значение t -критерия Стьюдента при сравнении с показателем в группе биологического контроля; t_2 — значение t -критерия Стьюдента при сравнении со значением показателя в группе γ -контроля; p — уровень значимости.

*Статистически значимые результаты.

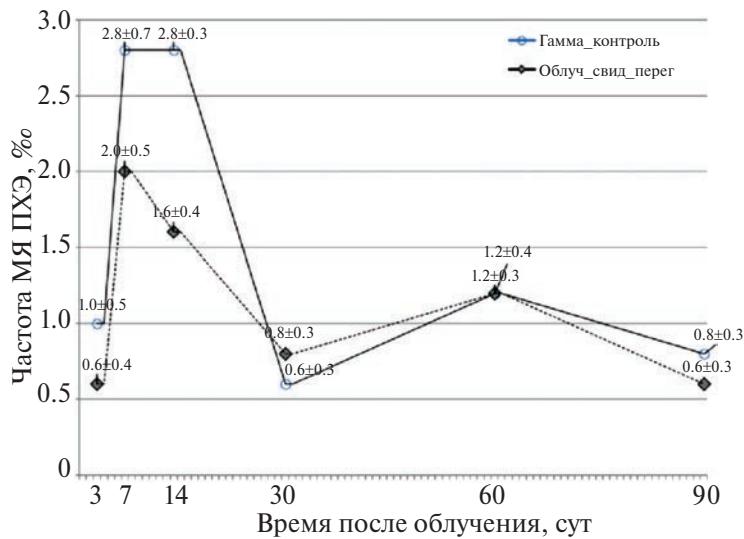


Рис. 2. Изменение частоты полихроматофильных эритроцитов в ПК облученных мышей под влиянием фактора контакта. Сравнение группы облученных мышей, контактировавших с мышами-“свидетелями” через перегородку и облученного контроля.

Fig. 2. Change in the frequency of micronucleated polychromatophilic erythrocytes in the PB of irradiated mice under the influence of the contact factor. Comparison of the group of irradiated mice caged in contact with “bystander” mice in cages with the septum and the irradiated control.

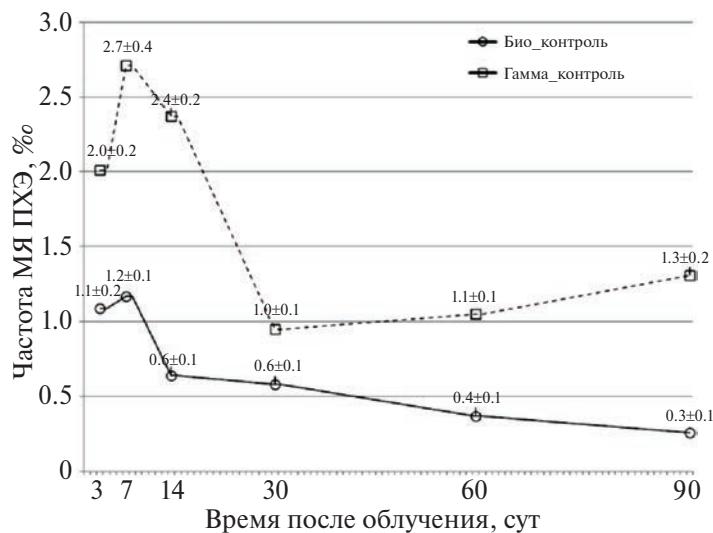


Рис. 3. Изменение частоты нормальных хроматофильных эритроцитов в ПК мышей под действием γ -облучения. Сравнение биоконтроля и облученного контроля.

Fig. 3. Change in the frequency of micronucleated normal chromatophilic erythrocytes in mouse PB under the influence of γ irradiation. Comparison of biological control and irradiated control.

У необлученных животных-“свидетелей” не выявлено статистически значимых изменений частоты НХЭ с микроядрами по сравнению с неэкспонированными мышами группы сравнения (биологический контроль). Как видно из рис. 4, результатом содержания облученных мышей с необлученными животными-“свидетелями” являлось статистически значимое снижение ча-

стоты НХЭ с микроядрами в организме, подвергшемся радиационному воздействию (сравнение с γ -контролем t_2 ; приведены также результаты сравнения с биоконтролем t_1 , где p — уровень значимости).

У облученных мышей, находившихся в контакте с неэкспонированными животными-

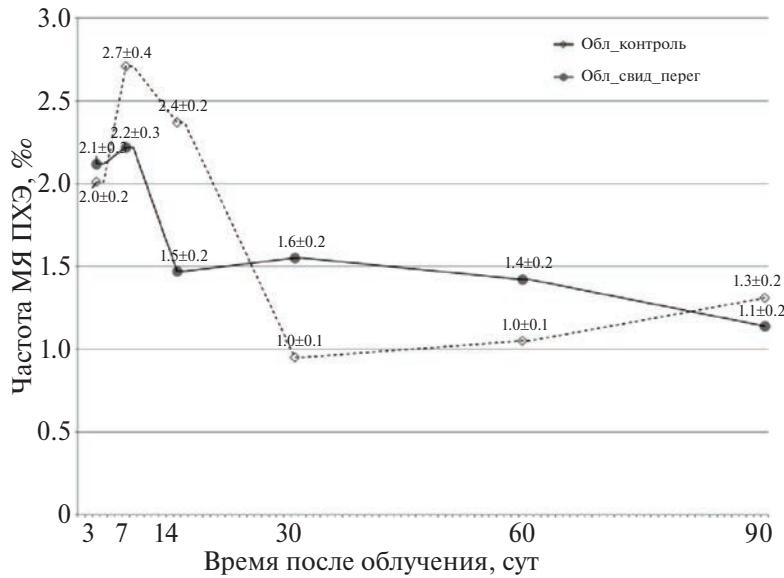


Рис. 4. Изменение частоты нормальных хроматофильных эритроцитов в ПК облученных мышей под влиянием фактора контакта. Сравнение группы облученных мышей, контактировавших с мышами-“свидетелями” через перегородку и облученного контроля.

Fig. 4. Change in the frequency of micronucleated normal chromatophilic erythrocytes in the PB of irradiated mice under the influence of the contact factor. Comparison of the group of irradiated mice caged together with “bystander” mice in cages through septum and the irradiated control.

“свидетелями”, отмечалось значимое снижение частоты НХЭ с микроядрами в следующие сроки: на 3-и сутки (клетка без перегородки; $t_1 = 0.39$; $p = 0.701$; $t_2 = 2.35$; $p = 0.03$), на 14-е сутки ($t_1 = 1.72$; $p = 0.1$; $t_2 = 6.03$; $p = 0.000011$ и $t_1 = 4.28$; $p = 0.0005$; $t_2 = 3.29$; $p = 0.004$ для клетки без перегородки и с перегородкой, соответственно), на 60-е сутки (клетка без перегородки; $t_1 = 0.75$; $p = 0.46$; $t_2 = 2.8$; $p = 0.01$) после начала эксперимента.

Результаты исследований, соответствующие частотам НХЭ с микроядрами в организме облученного животного на 3-и, 14-е и 60-е сутки после начала эксперимента, свидетельствуют об индуцированном “эффекте спасения” при контакте с необлученными особями.

В те же сроки, на 14-е и 60-е сутки после начала эксперимента, у необлученных мышей-“свидетелей”, содержавшихся с облученными животными в клетке с перегородкой, отмечается тенденция к повышению частоты микроядерных эритроцитов по сравнению с биоконтролем ($t_1 = 1.79$; $p = 0.09$ и $t_1 = 1.75$; $p = 0.1$ соответственно).

В то же время выявлено повышение частоты НХЭ с микроядрами в периферической кро-

ви у облученных животных, которых содержали в одной клетке с перегородкой с необлученными мышами-свидетелями (группа 2) на 30-е сутки после начала эксперимента (рис. 4).

При проведении многофакторного дисперсионного анализа в главной обобщенной модели было выявлено значимое влияние факторов “Облучение” ($F = 59.45$; $p = 1.3 \times 10^{-13}$) и “времени после начала эксперимента” ($F = 4.58$; $p = 0.033$) на частоту ПХЭ с микроядрами (табл. 4, табл. 5). При этом воздействие γ -излучения приводило к повышению частоты ПХЭ с микроядрами в среднем на 0.97 %, и показатель снижался на 0.0042 % в сутки. Показано и существенное влияние фактора “контакта” на рассматриваемый показатель (табл. 6, табл. 7).

Частота всех эритроцитов с микроядрами фактически представляет собой объединение данных для частоты ПХЭ и НХЭ с микроядрами, однако в связи с увеличением числа проанализированных эритроцитов в этом случае повышается статистическая сила анализа (табл. 8, табл. 9). При содержании облученных и необлученных мышей в одной клетке без перегородки у облученных мышей регистрируется снижение частоты эритроцитов с микроядрами в среднем на 0.43%.

Таблица 4. Влияние различных факторов на частоту полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в периферической крови экспериментальных животных (многофакторный анализ с использованием обобщенной линейной модели)

Table 4. Influence of various factors on the frequency of polychromatophilic erythrocytes with micronucleus in the peripheral blood of experimental animals (multivariate analysis using a generalized linear model)

Факторы	F	Значимость (p)
Облучение	59.45	1.3×10^{-13}
Фактор контакта	1.52	2.2×10^{-1}
День	4.58	3.3×10^{-2}
Облучение* Фактор контакта	0.49	6.1×10^{-1}

Примечание. $R^2 = 0.162$.

*Взаимодействие факторов.

Таблица 5. Параметры обобщенной линейной модели при анализе влияния различных факторов на частоту полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в периферической крови экспериментальных животных

Table 5. Parameters of the generalized linear model in the analysis of the influence of various factors on the frequency of polychromatophilic erythrocytes with micronucleus in the peripheral blood of experimental animals

Параметры	B	t	Значимость (p)
Свободный член	1.45	13.2	1.33×10^{-32}
[Облучение = 0]	0		
[Облучение = 1]	0.966	7.71	1.26×10^{-13}
День	-0.0042	-2.14	3.29×10^{-2}

Таблица 6. Влияние различных факторов на частоту нормохроматофильных эритроцитов с микроядрами в периферической крови экспериментальных животных (многофакторный анализ с использованием обобщенной линейной модели)

Table 6. Influence of various factors on the frequency of normochromatophilic erythrocytes with micronucleus in the peripheral blood of experimental animals (multivariate analysis using a generalized linear model)

Параметры	F	Значимость (p)
Фактор контакта	4.38	1.3×10^{-2}
День	73.51	3.2×10^{-16}
Облучение	97.74	1.7×10^{-20}
Облучение* Фактор контакта	3.42	3.4×10^{-2}

Примечание. $R^2 = 0.346$.

*Взаимодействие факторов.

Таблица 7. Параметры обобщенной линейной модели при анализе влияния различных факторов на частоту нормохроматофильных эритроцитов с микроядрами в периферической крови экспериментальных животных

Table 7. Parameters of the generalized linear model in the analysis of the influence of various factors on the frequency of normochromatophilic erythrocytes with micronucleus in the peripheral blood of experimental animals

Параметр	<i>B</i>	<i>t</i>	Значимость (<i>p</i>)
Свободный член	2.10	19.75	5.00×10^{-59}
[Фактор контакта = 0]	0	—	—
[Фактор контакта = 1]	-0.083	-0.60	5.47×10^{-1}
[Фактор контакта = 2]	-0.47	-3.43	6.75×10^{-4}
День	-0.01	-8.57	3.18×10^{-16}
[Облучение=00]	0		
[Облучение = 1,00]	1.05	7.60	2.61×10^{-13}
[Облучение=00] * [Фактор контакта = 1]	0.27	1.41	1.59×10^{-1}
[Облучение=00] * [Фактор контакта = 2]	0.509	2.61	9.36×10^{-3}
[Облучение=00] * [Фактор контакта = 0]	0	—	—
[Облучение = 1,00] * [Фактор контакта = 1]	0	—	—
[Облучение = 1,00] * [Фактор контакта = 2]	0	—	—
[Облучение = 1,00] * [Фактор контакта = 0]	0	—	—

Таблица 8. Влияние различных факторов на частоту эритроцитов с микроядрами в периферической крови экспериментальных животных (многофакторный анализ с использованием обобщенной линейной модели)

Table 8. Influence of various factors on the frequency of erythrocytes with micronucleus in the peripheral blood of experimental animals (multivariate analysis using a generalized linear model)

Параметры	<i>F</i>	Значимость (<i>p</i>)
Фактор контакта	3.80	2.3×10^{-2}
День	67.64	3.8×10^{-15}
Облучение	129.39	9.4×10^{-26}
Облучение* Фактор контакта	3.04	4.9×10^{-2}

Примечание. $R^2 = 0.374$.

*Взаимодействие факторов.

Таблица 9. Параметры обобщенной линейной модели при анализе влияния различных факторов на частоту эритроцитов с микроядрами в периферической крови экспериментальных животных

Table 9. Parameters of the generalized linear model in the analysis of the influence of various factors on the frequency of erythrocytes with micronucleus in the peripheral blood of experimental animals

Параметр	B	t	Значимость (p)
Свободный член	2.017	20.80	2.83×10^{-63}
[Фактор контакта = 0]	0.000	.	.
[Фактор контакта = 1]	-0.15	-1.18	2.37×10^{-1}
[Фактор контакта = 2]	-0.43	-3.44	6.59×10^{-4}
День	-0.009	-8.22	3.81×10^{-15}
[Облучение = .00]	0.000		
[Облучение = 1.00]	1.06	8.46	7.36×10^{-16}
[Облучение = .00]* [Фактор контакта = 0]	0.000	.	.
[Облучение = .00]* [Фактор контакта = 1]	0.28	1.58	1.1×10^{-1}
[Облучение = .00]* [Фактор контакта = 2]	0.43	2.43	1.57×10^{-2}
[Облучение = 1.00]* [Фактор контакта = 0]	0.000	-	-
[Облучение = 1.00]* [Фактор контакта = 1]	0.000	-	-
[Облучение = 1.00]* [Фактор контакта = 2]	0.000	-	-

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, показан радиационно-индущированный “эффект свидетеля” на НХЭ и ПХЭ эритроцитах с МЯ в ПК мышей, который проявлялся первоначальным повышением рассматриваемого показателя, а затем его снижением в зависимости от времени после начала эксперимента. Тактильный и обонятельный контакт приводил к уменьшению частоты НХЭ с МЯ у облученных мышей, которые содержались с необлученными животными-“свидетелями”. Полученные результаты предполагают наличие “эффекта спасения”. В те же сроки отмечалась тенденция к повышению частоты МЯ НХЭ эритроцитов у необлученных мышей-“свидетелей”, находившихся в контакте с особями, подвергшимися радиационному воздействию.

По данным литературы [8] воздействие любого типа ИИ вызывает различные поврежде-

ния ДНК, включая одноголовые и двунитевые разрывы, окисление или потерю оснований, что в первую очередь связано с генерацией электронов, которые при взаимодействии с водой производят свободные радикалы. Свободные радикалы атакуют ДНК, белки и липиды. При этом идет высвобождение химических и биологических медиаторов из области облучения, что таким образом обеспечивает передачу радиационного воздействия через так называемые “сигналы опасности”.

По мнению других авторов [9], цепочка последовательных событий в сигнальной системе возникновения “эффекта спасения” и “эффекта свидетеля” состоит из: первично-го окислительного стресса → модификации ДНК → апоптоза поврежденных клеток → свободной модифицированной вн-ДНК → сигнала необлученным клеткам → вторичного окислительного стресса т. д. В других статьях, посвящен-

ных этим феноменам, в частности Nikitaki и соавт. [8] утверждают, что повреждения ДНК, пути reparации разрывов ДНК, создание сети белкового взаимодействия, сигнальные пути апоптоза, Nod-подобные рецепторы являются основными путями, участвующими в реализации “эффектов спасения” и “эффектов свидетеля”.

Особое значение для понимания механизмов образования и передачи химических мессенджеров при возникновении “эффектов спасения” и “эффектов свидетеля” имеет исследование сигнального пути циклического адениазинмонофосфата. Лам и соавт. [10,11] показали его активацию в облученных клетках и участие в функционировании ядерного фактора NF-кВ в облученных клетках. Кроме того, было обнаружено, что оксид азота (NO) способен стимулировать активность ядерного фактора NF-кВ, отсюда запускаются механизмы, лежащие в основе радиационно-индукционных, NO-опосредованных эффектов, которые могут участвовать в реализации “эффекта спасения” и “эффекта свидетеля”.

В работах [12] показано, что “эффект спасения” возможен при культивировании облученных макрофагов человека с необлученными гепатоцитами (клетками-“свидетелями”). При этом наблюдается радиационно-индукционное уменьшение cAMP в облученных клетках и освобождение cAMP из клеток-“свидетелей”. Авторы предположили, что “эффект спасения” был опосредован cAMP (белок-рецептор CAMF), который передается от клеток-“свидетелей” к облученным клеткам.

Суммируя представленные в работе данные по изучению индуцированного “эффекта спасения” на НХЭ и ПХЭ облученных мышей, которые контактировали с необлученными животными-свидетелями, а также результаты других исследований [2], можно представить “эффект спасения” как один из показателей оценки степени восстановления облученных клеток тканей, органов.

Следовательно, раскрытие механизмов, лежащих в основе “эффекта спасения”, позволит разрабатывать альтернативные лечебные процедуры или лекарственные средства при применении лучевой терапии. Возможен прием медикаментозных препаратов перед сеансами радиотерапии с целью усиления повреждаемости клеток опухолевого очага и минимизации негативного воздействия на здоровые ткани.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России, за счет субсидии, выделенной ФИЦ ХФ РАН на выполнение государственного задания, тема: “Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний”, № 122040400089-6. Часть исследования выполнена в рамках темы государственного задания Минобрнауки России “Механизмы генетических процессов у микроорганизмов, растений, животных и человека” (№ 122022600163-7), подтема “Генотоксики и антигеноксики окружающей среды: маркеры отдаленного воздействия и генетические риски развития широко распространенных заболеваний”.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported within frameworks of the state assignment for N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences “Fundamental physical and chemical studies of the mechanisms of physiological processes and the creation of pharmacological substances and dosage forms for the treatment and prevention of socially significant diseases on their basis” (state registration № 122040400089-6). Part of the study was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation “Mechanisms of genetic processes in microorganisms, plants, animals and humans” (No 122022600163-7), subsection “Genotoxins and environmental antigenoxinants: markers of long-term exposure and genetic risks of developing widespread diseases”.

“Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи” (“The authors declare no conflicts of interests”)

“Вклад авторов: все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации” (“Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article”).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tang F.R., Loke W.K. Molecular mechanisms of low dose ionizing radiation-induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander

- effects, and genomic instability. *Int. J. Radiat. Biol.* 2015;91(1):13–27.
<https://doi.org/10.3109/09553002.2014.937510>
2. Yu K.N. Radiation-induced rescue effect. *J. Radiat. Res.* 2019;60(2):163–170.
<https://doi.org/10.1093/jrr/rty109>
 3. Когарко И. Н., Петушкива В. В., Когарко Б. С. и др. Исследование действия ионизирующего излучения на радиационно-индуцируемые изменения клеток системы кровимышей на уровне организма. *Радиация и Риск.* 2023;32(1):48–60. [Kogarko I. N., Petushkova V. V., Kogarko B. S., et al. Investigation of the effects of ionizing radiation on radiation-induced bystander changes in the cells of the blood system of mice at the inter-organism level. *Radiation and Risk.* 2023;32(1):48–60. (In Russ.)]
<http://doi.org/10.21870/0131-3878-2023-32-1-48-60>
 4. Chen S., Zhao Y., Han W. et al. Rescue effects in radiobiology: unirradiated bystander cells assist irradiated cells through intercellular signal feedback. *Mutat. Res.* 2011;706(1-2):59–64.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.10.011>
 5. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes.
 6. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes ETS No. 123, Appendix A.
<https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/123>
 7. Hayashi M. Genes Environ. 2016 Oct 1; 38:18. eCollection 2016.
<https://doi.org/10.1186/s41021-016-0044-x>
 8. Nikitaki Z., Mavragani I.V., Laskaratos D.A. et al. Systemic mechanisms and effects of ionizing radiation: A new ‘old’ paradigm of how the bystanders and distant can become the players. *Semin. Cancer Biol.* 2016; 37-38:77–95.
[https://doi.org/10.1016/j.semancer.2016.02.002. Epub 2016 Feb 9](https://doi.org/10.1016/j.semancer.2016.02.002)
 9. Ермаков А.В., Конькова М.С., Костюк С.В. и др. ДНК-сигнальный путь, обеспечивающий развитие радиационного эффекта свидетеля в клетках человека. *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2011;51(6): 651–659. Ermakov A.V., Konkova M.S., Kostyuk S.V., et al. DNA Signaling Pathway Mediating Development of a Radiation Induced Bystander Effect in Human Cells. *Radiation biology. Radioecology.* 2011; 51 (6): 651–659. (In Russ.)]
 10. Lam R.K.K., Fung YK, Han W et al. Modulation of NF-κB in rescued irradiated cells. *Radiat. Prot. Dosim.* 2015;167(1-3): 37–43.
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncv217>
 11. Lam R.K.K., Han W., Yu K.N. Unirradiated cells rescue cells exposed to ionizing radiation: activation of NF-κB pathway in irradiated cells. *Mutat. Res.* 2015; (782): 23–33.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2015.10.004>
 12. He M., Dong C., Xie Y. et al. Reciprocal bystander effect between α -irradiated macrophage and hepatocyte is mediated by cAMP through a membrane-signaling pathway. *Mutat. Res.* 2014;(763–764):1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.03.001>

Reduction of Radiation-Induced Effects Recorded in Peripheral Blood Erythrocytes of Irradiated Mice as a Result of Their Contact with Non-Irradiated Animals

I. N. Kogarko¹, V. V. Petushkova^{1,*}, B. S. Kogarko¹, O. V. Ktitorova¹, E. A. Neyfakh¹,
I. I. Ganeev¹, N. S. Kuzmina^{1,2}

¹N.N. Semyonov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

*E-mail: vladapetushkova@yandex.ru

In this work, it is shown that irradiated polychromatophilic and normal chromatophilic peripheral blood erythrocytes of mice are able to transmit extracellular signals to non-irradiated “bystander” cells when animals are kept together. A decrease in radiation-induced changes in irradiated cells upon contact with unirradiated “bystander” cells is defined as a “rescue effect”. The experiment used jointly kept non-irradiated and irradiated mice that were exposed at a dose of 3 Gy on a research radiobiological gamma facility with 4 sources of ^{137}Cs . The frequency of polychromatophilic erythrocytes with micronucleus, normal chromatophilic erythrocytes with micronucleus, the total number of erythrocytes with these genome damages in peripheral blood on the 3rd, 7th, 14th, 30th, 60th and 90th days after irradiation was assessed using the micronucleus test. Statistical analysis was carried out using the Student’s t-test. A statistically significant decrease in the frequency of erythrocytes with micronucleus was found in irradiated animals compared to t_2 (gamma control): on the 3rd day after the start of the experiment when kept in one cage without a septum ($t_2 = 2.35$; $p = 0.03$); on the 14th day as in the group where the animals were kept without a septum ($t_2 = 6.03$; $p = 0.000011$), and in a group with a partition ($t_2 = 3.29$; $p = 0.004$); on the 60-th day in the group of animals kept without a septum ($t_2 = 2.8$;

$p = 0.01$). The result may indicate that contact between irradiated and non-irradiated mice leads to a decrease in the number of damaged cells in the irradiated animal, which can be referred to as the “rescue effect”. On day 14, non-irradiated “bystander” mice kept with irradiated mice in a septal cage showed a tendency to exceed the frequency of micronucleated erythrocyte indicators in biocontrol ($t_1 = 1.79; p = 0.9$); on the 60th day, in non-irradiated “bystander” mice kept with irradiated mice in a cell without a septum, there was also a tendency to exceed the frequency of micronucleated erythrocyte indicators in biocontrol ($t_1 = 1.39; p = 0.18$). Based on the data obtained in this work, it is assumed that the discovered “rescue effect” can be used as a test for reducing the level of the damaging effect of radiation and post-radiation cell recovery.

Keywords: radiation-induced “rescue effect”; micronucleus test; erythrocytes; post-radiation cell recovery

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Когарко Иветта Николаевна (Kogarko Ivetta Nikolaevna), <https://orcid.org/0000-0002-5065-6249>, Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия (N.N. Semyonov Federal Research Center for Chemical Physics, RAS, Moscow, Russia); e-mail: bkogarko@yahoo.com

Петушкова Влада Валерьевна (Petushkova Vlada Valerevna), <https://orcid.org/0000-0003-1228-1471>, Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия (N.N. Semyonov Federal Research Center for Chemical Physics, RAS, Moscow, Russia); e-mail: vladapetushkova@yandex.ru

Когарко Бронислав Станиславович (Kogarko Bronislav Stanislavovich), <https://orcid.org/0000-0002-3879-1528>, Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия (N.N. Semyonov Federal Research Center for Chemical Physics, RAS, Moscow, Russia); e-mail: bkogarko@yahoo.com

Ктиторова Ольга Владимировна (Ktitorova Olga Vladimirovna), <https://orcid.org/0000-0002-3578-9641>, Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия

(N.N. Semyonov Federal Research Center for Chemical Physics, RAS, Moscow, Russia); e-mail: helgena@gmail.com

Нейфах Евгений Александрович (Neyfakh Evgeniy Aleksandrovich), <https://orcid.org/0000-0002-4072-9352>, Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия (N.N. Semyonov Federal Research Center for Chemical Physics, RAS, Moscow, Russia); e-mail: evneyf@yandex.ru

Ганеев Игорь Ирэкович (Ganeev Igor Irekovich), <https://orcid.org/0000-0002-3585-9611>, Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия (N.N. Semyonov Federal Research Center for Chemical Physics, RAS, Moscow, Russia); e-mail: iiganeev@yandex.ru

Кузьмина Нина Станиславовна (Kuzmina Nina Stanislavovna), <https://orcid.org/0000-0002-2441-0122>, 1, ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва (Vavilov Institute of General Genetics, RAS, Moscow, 2. Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия (N.N. Semyonov Federal Research Center for Chemical Physics, RAS, Moscow, Russia); e-mail: nin-kuzmin@yandex.ru

ИЗУЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ
РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ

УДК 314.484:616-001.2:539.1.047:[331.435 + 621.039]

АНАЛИЗ ДОЖИТИЯ И ПОТЕРЬ ЖИЗНЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА
У РАБОТНИКОВ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ
АВАРИЙНОГО ГЕНЕЗА

© 2024 г. В. И. Тельнов*, Т. В. Азизова, М. Б. Мосеева, М. В. Банникова

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства, Озёрск, Россия

*E-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 30.10.2023 г.

После доработки 22.03.24 г.

Принята к публикации 11.09.2024 г.

Оценка влияния радиационного воздействия на потенциальные показатели продолжительности жизни человека – актуальная проблема радиационной медицины. Цель исследования – анализ показателей дожития и потеря жизненного потенциала у работников ПО “Маяк” после острой лучевой болезни в результате радиационных аварий и участников аварий без заболевания. Анализ проведен у 64 работников ПО “Маяк” (54 мужчины и 10 женщин) с помощью программы STATISTICA 10. Изучены показатели дожития до и после основного заболевания, явившегося причиной смерти, доли лиц, не доживших до 40, 60, 80 и 80+ лет, а также общие, частичные и единичные (средневзвешенные) потери жизненного потенциала и индекс потерь жизненного потенциала. В результате исследования у работников с тяжелой и особенно крайне тяжелой степенью тяжести болезни относительно работников средней и легкой степени тяжести заболевания и участников аварий установлено статистически значимое ухудшение показателей дожития и повышение показателей потерь жизненного потенциала. Причиной ухудшения исследованных показателей при крайне тяжелой степени заболевания было его экстремальное течение. При тяжелой степени тяжести сокращение продолжительности жизни было обусловлено, главным образом, преждевременной смертностью от злокачественных новообразований и острой лучевой болезни. Установлена линейная регрессионная зависимость показателей дожития и потерь жизненного потенциала на 1 Ln дозы облучения. Относительный риск снижения показателей дожития и повышение показателей потерь жизненного потенциала у работников с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести заболевания и при более высоких дозах острого облучения (более 5 или 10 Гр) по сравнению с остальными работниками, был существенно повышен (от 3.64 до 52.0; $p < 0.05$ –0.001).

Ключевые слова: работники ПО “Маяк”, радиационные аварии, острое внешнее облучение, острая лучевая болезнь, показатели дожития, потери жизненного потенциала, причины смерти, регрессия, относительный риск

DOI: 10.31857/S0869803124060062, EDN: NDGBNL

Одной из актуальных проблем радиационной медицины является оценка влияния радиационного воздействия на продолжительность жизни (ПЖ) человека. ПЖ – одна из важнейших характеристик уровня и качества жизни, интегральный показатель здоровья населения, отражающий влияние на человека множества самых разнообразных факторов, в том числе радиационных. Сокращение ПЖ является универсальным эффектом внешнего и внутреннего облучения у животных [1, 2]. В более поздние сроки изучения проблемы были получены достоверные данные о сокращении ПЖ после внешнего облучения у американских и британских радио-

логов, у японцев, подвергшихся атомной бомбардировке [3–5]. При внутреннем облучении сокращение ПЖ установлено при воздействии радия [6–8] и плутония [9–11]. Однако до настоящего времени остается малоизученной проблема ПЖ у людей после острой лучевой болезни (ОЛБ). Трудности в изучении ПЖ при ОЛБ, как отмечалось ранее [12], связаны с небольшими по численности группами, недостаточно полными или отсутствующими медицинскими данными, а также с необходимостью практически полной убыли лиц для максимально возможной численности при анализе, т.е. повышения статистической мощности исследования.

На современном этапе изучения ПЖ необходим не только анализ статичных показателей, фиксирующих число прожитых лет, но и потенциальных показателей, отражающих различные аспекты дожития и потерю жизненного потенциала (ПЖП): life potential lost (LPL). Как известно, жизненный потенциал – ЖП (life potential – LP) является центральным понятием и основным обобщающим показателем в потенциальной демографии [13]. ЖП – число предстоящих лет жизни лица или группы лиц в определенном возрасте, рассчитанное при условии сохранения данного уровня повозрастной смертности на основе таблиц смертности [14]. Выделяют полный, частичный и единичный (средний) ЖП, которые измеряются числом человеко-лет, а также индекс жизненного баланса, как отношение ЖП к числу прожитых человеко-лет [13, 15–17]. Данные показатели изучаются, как правило, у проживающего населения. Применение методов потенциальной демографии дает возможность повысить точность сопоставления различных демографических процессов, выражая их объем в человеко-годах, что является адекватным измерителем дляящегося, а не статичного проживания народонаселения [17]. Важным показателем, характеризующим сокращение продолжительности жизни, являются ПЖП, известные также как потерянные годы потенциальной жизни (ПГПЖ – Potential years of life lost – PYLL) – [18,19]. Показатели ПЖП изучаются, как у проживающего, так и умершего населения. Для более объективной оценки ПЖП использовали показатели, соот-

ветствующие показателям ЖП, т.е. полные, частичные и единичные [20].

Цель настоящего исследования – оценка показателей дожития и ПЖП у работников ПО “Маяк” из регистра ОЛБ на основе данных многолетнего наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Изучаемая группа работников

Исследование проведено в группе работников ПО “Маяк”, входящих в Регистр ОЛБ, содержащий на 31 декабря 2020 г. первичные данные на 77 человек, подвергшихся кратковременному облучению высокой мощности в 23 радиационных авариях на ПО “Маяк”, произошедших с 1950 по 1968 годы [21–23]. По состоянию на 31 декабря 2020 г. жизненный статус известен для 64 человек, из которых 58 (90,6%) умерли, а шесть (9,4%) живы и их средний возраст (\pm стандартное отклонение) составлял $84,5 \pm 5,96$ лет.

Численный и половой состав работников с известным жизненным статусом представлен в табл. 1.

Из этой таблицы следует, что соотношение мужчин и женщин в группах работников с разной степенью тяжести ОЛБ и участников аварий было довольно близким, за исключением ОЛБ тяжелой степени тяжести.

Таблица 1. Распределение работников в зависимости от степени тяжести ОЛБ (в скобках представлено число живых на 31 декабря 2020 г.)

Table 1. Distribution of workers by the acute radiation syndrome (ARS) level of severity (in the parentheses the number of alive workers at 31 December 2020 is presented)

Степень тяжести ОЛБ	Мужчины		Женщины		Все
	n	%	n	%	
Участники аварий	15 (1)	83.3	3 (1)	16.7	18 (2)
Легкая (I)	26 (3)	89.7	3 (1)	10.3	29 (4)
Средняя (II)	4	80.0	1	20.0	5
Тяжелая (III)	3	60.0	2	40.0	5
Крайне тяжелая (IV)	6	85.7	1	14.3	7
ОЛБ (I–IV)	39 (3)	84.8	7 (1)	15.2	46 (4)
Все	54 (4)	84.4	10 (2)	15.6	64 (6)

Степень тяжести ОЛБ у работников ПО “Маяк” имела тесную связь с поглощенной дозой острого внешнего облучения (ранговый коэффициент корреляции Спирмена составил 0.80; $p < 0,001$). Средние поглощенные дозы острого ионизирующего облучения у работников с ОЛБ разной степенью тяжести и участников аварий представлены на рис. 1. Поглощенные дозы являются верифицированными оценками доз острого облучения, полученными расчетным путем на основании показаний индивидуальных пленочных дозиметров работников и территориальных дозиметров, регистрирующих гамма-излучение в различных точках рабочих помещений [24].

Причины смерти известны у всех умерших лиц с ОЛБ и участников аварий с известным жизненным статусом. Первое место в структуре причин смерти у мужчин занимают болезни системы кровообращения (БСК), второе – злокачественные новообразования (ЗНО), третью – внешние причины (ВП), в том числе ОЛБ, и в единственном случае – болезни органов пищеварения (БОП). У женщин причинами смерти в порядке убывания были ЗНО, БСК и ВП. Смерть от ОЛБ тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести, как у мужчин, так и у женщин, была основной причиной среди всех внешних причин. На рис. 2 представлена структура причин смерти у работников с ОЛБ разной степени тяжести и участников аварий. При этом единственной причиной смерти у работников с ОЛБ крайне тяжелой степени тяжести явилось экстремальное острое радиаци-

онное воздействие в чрезмерных дозах. У работников с ОЛБ тяжелой степени тяжести основной причиной смерти были ЗНО, а при ОЛБ средней и легкой степени тяжести, а также у участников аварий – БСК. Прочие причины (ПП) были наименьшими.

ИССЛЕДОВАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

В настоящем исследовании изучали число прожитых лет до острого облучения, до и после диагностики основного заболевания, явившегося причиной смерти (полная информация была доступна для 41 работника), а также ПЖ от рождения. Потенциальный подход включал также оценку доли лиц, доживших до последовательных возрастных периодов жизни. Учитывая, что в когорте населения ожидаемая ПЖ, т.е. ЖП, всегда больше, чем в общей популяции на 10–15 лет [25], для оценки ПЖП использовали гендерные стандартные значения ЖП, полученные в когорте работников ПО “Маяк” 1948–1958 гг. ныне после 18 лет, а именно: 77 человеко-лет у мужчин и 81 человеко-год у женщин [12]. Полные и частичные ПЖП, т.е. число лет, не дожитых до стандартного ЖП, соответственно при всех и основных причинах смерти определяли по формуле [15]:

$$\text{ПЖП, чел.-лет} = \sum_{k=1}^n (\text{ЖП}_{\text{ст}k} - \text{ПЧГ}_k),$$

где $\text{ЖП}_{\text{ст}}$ – гендерный стандарт ЖП при рождении; ПЧГ – прожитые человеко-годы.



Рис. 1. Средние поглощенные дозы острого ионизирующего облучения у работников с ОЛБ разной степени тяжести и участников аварий.

Fig. 1. Average absorbed doses of acute radiation exposure in workers with ARS (various levels of severity) and in accident participants.

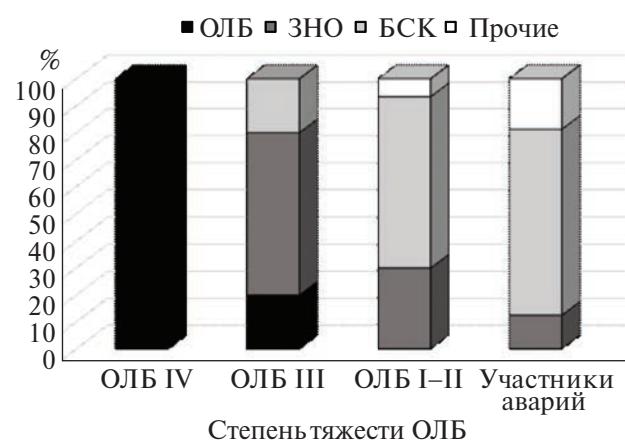


Рис. 2. Структура причин смерти у работников с ОЛБ разной степени тяжести и участников аварий (пояснение в тексте).

Fig 2. Causes of death (structure) in workers with ARS (various severity levels) and in radiation accident participants (the description is provided within the text).

Оценивали структуру ПЖП в % при ОЛБ разной степени тяжести и основных причинах смерти. Также при всех и основных причинах смерти определяли единичные ПЖП, рассчитанные как средневзвешенное значение на одного индивида (ЕПЖП), и индекс ПЖП как ПЖП на 1 год прожитой жизни. Изучали 12 показателей дожития и ПЖП (табл. 2).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 10 и включал дескриптивный, ранговый корреляционный и регрессионный анализы, а также сравнение средних значений по критерию Стьюдента при нормальном распределении исследуемых показателей. При асимметричном распределении показателей использовали непараметрические методы сравнения средних по *U*-критерию Манна–Уитни в двух группах, по Н критерию Краскела–Уоллиса при одновременном сравнении показателей в трех группах, для сравнения распределений – χ^2 в случае числа наблюдений не меньше 5 и по одностороннему точному критерию Фишера в случае числа наблюдений меньше 5 для сравнения частот. Проводили оценку относительного риска (ОР) ухудшения показателей дожития и потеря ПЖП с определением его 95%-ного доверительного интервала (95%-ный ДИ) на основе четырехпольных таблиц для групп с разными степенями тяжести ОЛБ и дозами острого внешнего облучения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая, что 90.6% членов регистра ОЛБ к настоящему времени умерли, в табл. 3 представлены результаты оценки периодов жизни до острого облучения, до и после диагностики основного заболевания и ПЖ от рождения.

Из табл. 3 видно, что прожитые годы до острого облучения не имели статистически значимой связи со степенью тяжести ОЛБ. Остальные показатели были статистически значимо ниже у работников с ОЛБ тяжелой (ОЛБ III) и, особенно, крайне тяжелой степени (ОЛБ IV), чем при ОЛБ средней (ОЛБ II) и легкой (ОЛБ I) степени тяжести и участников аварий, которые в целом составили группу сравнения (далее ОЛБ О-II). Следует отметить, что входящие в эту группу сравнения подгруппы не имели статистически значимых различий между собой по всем исследованным показателям.

При оценке дожития работников с ОЛБ разной степени тяжести, умерших в разных возрастных периодах жизни, установлено, что все работники с ОЛБ IV степени тяжести умерли до 40 лет (табл. 3). Среди работников с ОЛБ III степени тяжести 20% умерли до 40 лет, 40% – в 40–59 лет и остальные 40% – в 60–79 лет. Среди работников с ОЛБ О-II 1,9% умерли до 40 лет, 13,5% – в 40–59 лет, 55,8% – в 60–79 лет и остальные 28,8% – в 80+ лет. При этом умершие работни-

Таблица 2. Показатели дожития и потерь жизненного потенциала (ПЖП)

Table 2. Survival and life potential loss (LPL) indicators

Показатели дожития и потерь жизненного потенциала	Характеристика
Период жизни до острого внешнего облучения, лет	Прожитые годы от даты рождения до даты острого внешнего облучения
Период жизни до диагностики основного заболевания, лет	Прожитые годы от даты острого внешнего облучения до даты диагностики заболевания, явившегося причиной смерти
Период жизни после диагностики основного заболевания, лет	Прожитые годы от даты диагностики основного заболевания до даты смерти
Все периоды жизни	ПЖ от даты рождения до даты смерти
Доли лиц, умерших в разных возрастных периодах жизни, %	Доли лиц, умерших до 40, в 40–59, в 60–79 и в 80+ лет
Полные ПЖП, чел.-лет	Суммарные групповые или популяционные ПЖП
Частичные ПЖП, чел.-лет	Структурные ПЖП как составные части групповых или популяционных ПЖП
Единичные ПЖП, чел.-лет	Средневзвешенные ПЖП, рассчитанные на 1 индивида
Индекс ПЖП	Отношение ПЖП к числу прожитых человеко-лет на 1 индивида

Таблица 3. Периоды жизни по основному заболеванию и возрасту смерти у работников с ОЛБ разной степени тяжести

Table 3. Periods of life by the main disease and age at death in workers with ARS

Степень тяжести ОЛБ	<i>n</i>	Периоды жизни по основному заболеванию, лет*			
		до острого облучения	от облучения до диагноза	после диагноза	все периоды
Все ОЛБ	30	29.5 ± 7.05	21.7 ± 18.90	7.5 ± 11.16	58.7 ± 20.69
ОЛБ О-II	29	29.8 ± 7.19	31.6 ± 16.17	11.7 ± 12.20	73.1 ± 10.74
ОЛБ III	5	32.6 ± 9.67	17.5 ± 13.08	6.0 ± 11.01	56.1 ± 16.66
ОЛБ IV	7	27.8 ± 3.80	0.01 ± 0.01 ^d	0.03 ± 0.03 ^b	27.84 ± 3.83 ^d
Все	41	29.7 ± 6.93	24.5 ± 18.76	9.1 ± 11.69	63.3 ± 20.36
Степень тяжести ОЛБ	<i>n</i>	Доли умерших в возрастных периодах жизни, %**			
		в 18–39 лет	в 40–59 лет	в 60–79 лет	в 80+ лет
Все ОЛБ***	46	17.4	17.4	47.8	17.4
ОЛБ О-II	52	1.9	13.5	55.8	28.8
ОЛБ III	5	20.0	40.0	40.0	0
ОЛБ IV	7	100.0 ^{a,b}	0	0 ^c	0
ОЛБ III-IV	12	66.7 ^c	16.7	16.6 ^a	0 ^c
Все	64	14.1	14.1	48.4	23.4
Население РФ	10 ⁵	7.2	19.0	48.0	25.8

Примечание. Отмечены статистически значимые различия: * в трех группах (ОЛБ О-II, ОЛБ III и ОЛБ IV) по *H*-критерию Краскела–Уоллиса; ** по точному критерию Фишера и в сравнении с нулевой частотой по Ван дер Вардену относительно ОЛБ О-II. Здесь и далее: а – ($p < 0.05$), б – ($p < 0.01$), с – ($p < 0.001$), д – ($p < 0.0001$); *** различия в распределении умерших работников с ОЛБ и населения РФ в одинаковых возрастных периодах и гендерном соотношении ($\chi^2 = 8.46$; $p < 0.05$).

ки с ОЛБ О-II по возрастному распределению не отличались от умерших в России при соответствующем гендерном соотношении [26]. Статистически значимые различия в распределении установлены между всеми работниками с ОЛБ и населением России. ПЖ после острого облучения у работников с ОЛБ IV степени тяжести колебалась от 5 до 37 сут, составляя в среднем 13.6 сут, а в одном случае ОЛБ III степени тяжести – 33 сут. Следует отметить, что у лиц, пострадавших в результате Чернобыльской аварии, ПЖ после облучения при ОЛБ IV степени тяжести колебалась от 16 до 91 сут, составляя в среднем 26,2 сут, а при ОЛБ III степени тяжести от 10 до 48 сут – в среднем 18,3 сут [27,28]. Среди лиц с ОЛБ IV степени тяжести в эти сроки умерли все пострадавшие, а среди лиц с ОЛБ III степени тяжести – 33.3%.

В табл. 4 представлена динамика соотношения трех показателей: период жизни до острого облучения, периоды жизни до и после диагностики основного заболевания, которые вместе составляют общую ПЖ на каждую дозовую градацию.

Из табл. 4 видно, что с увеличением дозы облучения период жизни до острого облучения не имеет статистически значимых различий, а периоды жизни до и после диагностики основного заболевания сокращаются, в результате чего сокращается общая ПЖ. При дозах больше 10 Гр 77.8% работников не дожили до 40 лет, а в целом при дозах более 5 Гр (5–10 и >10 Гр) – 53.3%. В группе с дозами облучения 5–10 Гр из шести работников до 40 лет умер один, а в остальных случаях смертность по выделенным периодам жизни не отличалась от работников с дозами облучения

Таблица 4. Периоды жизни по основному заболеванию и возрасту смерти у работников с разными дозами острого облучения

Table 4. Life periods by the main disease and age at death in workers acutely exposed at various radiation doses

Дозы острого облучения, Гр	<i>n</i>	Периоды жизни по основному заболеванию, лет *			
		до острого облучения	от облучения до диагноза	после диагноза	все периоды
<5.0	29	30.3 ± 7.38	30.9 ± 16.31	10.8 ± 12.39	72.0 ± 11.02
5.0–10.0	4	31.9 ± 7.18	21.8 ± 18.8	9.5 ± 11.03	63.2 ± 22.54
>10.0	8	26.7 ± 4.69	4.0 ± 11.21 ^c	2.8 ± 7.94 ^a	33.5 ± 16.44 ^c
Все	41	29.7 ± 6.93	24.5 ± 18.76	9.1 ± 11.69	63.3 ± 20.36
Дозы острого облучения, Гр	<i>n</i>	Доли умерших в возрастных периодах жизни, % **			
		в 18–39 лет	в 40–59 лет	в 60–79 лет	в 80+ лет
<5.0	49	2.0	16.3	55.1	26.6
5.0–10.0	6	16.7	0	50.0	33.3
>10.0	9	77.8 ^d	11.1	11.1 ^a	0
>5.0***	15	53.3 ^d	6.7	26.7 ^a	13.3
Все	64	14.1	14.1	48.4	23.4

Примечание. Отмечены статистически значимые различия: * между тремя группами с дозами облучения <5, 5–10 и 10 Гр по *H*-критерию Краскела–Уоллиса; ** по точному критерию Фишера относительно группы с дозами <5 Гр; а – (*p* < 0.05). с – (*p* < 0.001). d – (*p* < 0.0001); *** различия в распределении умерших работников с дозами <5 и >5 Гр ($\chi^2 = 25.02$; *p* < 0.0001).

менее 5 Гр. Последняя группа по распределению умерших в разных возрастных периодах статистически значимо не отличалась от населения РФ, представленном в табл. 3. Напротив, группа работников с дозами облучения более 5 Гр, как видно из табл. 4, имела существенные статистически значимые различия с предшествующей группой.

Полные ПЖП у всех обследованных работников составили 848 человеко-лет, в том числе 734 – во всех случаях ОЛБ. Частичные ПЖП у работников с ОЛБ III и IV были больше (459 человеко-лет), чем при ОЛБ О-II (388 человеко-лет) (табл. 5).

Количество и доли частичных ПЖП уменьшались в порядке ОЛБ IV > ОЛБ О-II > ОЛБ III. Единичные ПЖП уменьшались в другом порядке: ОЛБ IV > ОЛБ III > ОЛБ О-II. Индексы ПЖП изменялись в том же порядке, однако, их соотношения в сравниваемых группах были больше соотношений единичных ПЖП. При этом данные показатели у работников с ОЛБ III и IV степени тяжести были статистически значимо выше, чем у работников с ОЛБ О-II.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что более высокие значения и доли частичных ПЖП у работников с ОЛБ III и IV степени тяжести обусловлены не их распространенностью у всех обследованных (20,7%), а более высокими единичными ПЖП на фоне сравнительно низкой распространенности (эффект высоких единичных ПЖП). У работников с ОЛБ О-II степени тяжести частичные ПЖП были обусловлены прежде всего их более высокой распространенностью (79,3%) на фоне сравнительно низких значений единичных ПЖП (эффект распространенных единичных ПЖП). Помимо этих эффектов при внешних причинах смерти у населения отмечен совместный эффект высоких и распространенных единичных ПЖП [20].

В результате анализа структуры причин смерти, как следует из табл. 6, установлено, что при ОЛБ III-IV степени тяжести ведущей причиной смерти являлось данное радиационное поражение, затем ЗНО и БСК. У работников с ОЛБ О-II степени тяжести структура причин смерти приближалась к общепопуляционным значениям [26]. При этом ПЖ от рождения умер-

Таблица 5. Показатели потерь жизненного потенциала у работников с острой лучевой болезнью разной степени тяжести и при различных дозах облучения

Table 5. Life potential loss indicators in workers with acute radiation sickness exposed at various radiation doses

Группы	<i>n</i>	%	Полные* и частичные ПЖП, чел.-лет		Единичные ПЖП, чел.-лет	Индекс ПЖП
			абс.	%		
Степень тяжести ОЛБ						
ОЛБ О-II	52	81.3	388	45.8	7.5 ± 9.48	$0,13 \pm 0,21$
ОЛБ III	5	7.8	111	13.1	22.1 ± 13.31	$0,49 \pm 0,47$
ОЛБ IV	7	10.9	349	41.2	49.8 ± 4.48^e	$1,84 \pm 0,37^e$
Дозы острого облучения, Гр						
<5.0	49	76.6	444	52.4	8.9 ± 10.76	$0,17 \pm 0,26$
5.0–10.0	6	9.4	67	7.9	11.1 ± 17.09	$0,28 \pm 0,52$
>10.0	9	14.0	337	39.7	42.2 ± 17.20^d	$1,52 \pm 0,82^d$
Все обследованные						
Все	64	100.0	848*	100.0	13.2 ± 16.37	$0,35 \pm 0,59$

Примечание. Отмечены статистически значимые различия между тремя группами: ОЛБ О-II, ОЛБ III и ОЛБ IV и дозовыми группами <5, 5–10 и >10 Гр по *H*-критерию Краскела–Уоллиса; d – ($p < 0.0001$); e – ($p < 0.0001$)

ших от ЗНО работников с ОЛБ III степени тяжести была статистически значимо меньше, чем в группе работников с ОЛБ О-II степенями тяжести, умерших от ЗНО: $58,6 \pm 1,83$ лет против $68,3 \pm 9,52$ лет соответственно ($t = 3,29; p < 0,01$). В результате этого единичные ПЖП при ЗНО у работников с ОЛБ III степени тяжести были статистически значимо выше, чем при ЗНО в группе работников с ОЛБ О-II степени тяжести. При сравнительном анализе в дозовых группах работников были отмечены подобные, но менее выраженные статистически значимые различия (табл. 6).

Для оценки связи радиационных факторов и показателей дожития и ПЖП были определены ранговые коэффициенты корреляции Спирмена (*R*). Наибольшую отрицательную и положительную корреляцию с исследованными показателями имела степень тяжести ОЛБ (*R* от -0.46 до -0.54 и *R* = 0.50) по сравнению с дозой острого облучения (*R* от -0.30 до -0.48 и *R* = 0.33) соответственно (табл. 7).

Последнее, очевидно, связано, во-первых, с меньшей вариацией степени тяжести ОЛБ

по сравнению с вариацией дозы острого облучения (коэффициенты вариации 100.2 и 263.1 соответственно) и, во-вторых, с неодинаковой выраженностью клинических проявлений, то есть с разной радиорезистентностью у отдельных индивидов при близких дозах облучения [29]. Мощность дозы острого облучения и дозы хронического облучения не имели статистически значимой корреляционной связи ни с одним из исследованных показателей. Исходя из данных табл. 7, был проведен линейный регрессионный анализ зависимости пяти показателей от натурального логарифма (Ln) дозы острого внешнего облучения. В результате были получены статистически значимые линейные уравнения регрессии, свидетельствующие о высокой регрессионной зависимости данных показателей от дозы внешнего облучения (табл. 8).

Показано, что на 1 Ln дозы облучения: период жизни от облучения до диагностики основного заболевания уменьшается на 8.2 лет, период жизни после облучения – на 8.4 лет, продолжительность жизни от рождения – на 9 лет, а единичные ПЖП и индекс ПЖП увеличиваются на 8.5 чело-веко-лет и 0.35 соответственно.

Таблица 6. Показатели потерь жизненного потенциала у работников с острой лучевой болезнью разной степени тяжести при различных причинах смерти**Table 6.** Life potential loss indicators in workers with acute radiation sickness who died of various causes

Причины смерти	Структура причин смерти		Полные* и частичные ПЖП, чел.-лет		Единичные ПЖП, чел.-лет	Индекс ПЖП
	n	%	абс.	%		
ОЛБ О-II						
ЗНО	11	19.0	111.1	13.6	10.1 ± 9.01	0.17 ± 0.16
БСК	30	51.7	191.6	23.4	6.4 ± 7.80	0.11 ± 0.14
Прочие	5	8.6	55.5	6.8	11.1 ± 11.18	0.20 ± 0.22
Все причины	46	79.3	358.2	43.8	7.5 ± 9.48	0.13 ± 0.21
ОЛБ III-IV						
ОЛБ	8	13.8	392.2	48.0	49.0 ± 4.68	1.77 ± 0.39
ЗНО	3	5.2	59.2	7.2	19.7 ± 3.37^a	0.34 ± 0.06^a
БСК	1	1.7	7.8	1.0	7.8	0.11
Все причины	12	20.7	459.2	56.2	38.3 ± 16.68^e	1.27 ± 0.80^e
Дозы облучения менее 5 Гр						
ЗНО	12	20.7	130.2	15.9	10.9 ± 9.03	0.18 ± 0.16
БСК	27	46.6	185.2	22.7	6.9 ± 8.07	0.11 ± 0.15
Прочие	5	8.6	55.5	6.8	11.1 ± 11.18	0.20 ± 0.22
Все причины	44	75.9	370.9	45.4	9.1 ± 9.86	0.16 ± 0.22
Дозы облучения более 5 Гр						
ОЛБ	8	13.8	392.2	48.0	49.0 ± 4.7	1.77 ± 0.39
ЗНО	2	3.4	39.3	4.8	$19.8 \pm 4.77^{**}$	$0.33 \pm 0.09^{**}$
БСК	4	6.9	15.3	1.8	3.8 ± 3.37	0.05 ± 0.05
Все причины	14	24.1	445.8	54.6	31.8 ± 20.60^c	1.07 ± 0.89^b
Все группы						
Все причины	58	100.0	817.4*	100.0	13.2 ± 16.37	0.35 ± 0.59

Примечание. Отмечены статистически значимые различия относительно группы с ОЛБ О-II по всем причинам смерти по U-критерию Манна–Уитни и умерших от ЗНО по t-критерию: ** $p < 0.1$; a – $p < 0.05$; b – $p < 0.01$; c – $p < 0.001$; e – $p < 0.00001$.

Статистически значимая корреляционная связь и регрессионная зависимость от радиационных факторов исследованных показателей является отражением разных сторон единого процесса сокращения ПЖ, обусловленного радиационным воздействием, проявляющегося в меньшем дожитии до периодов жизни по забо-

леваемости и возрасту, а также повышением показателей ПЖП, которые в целом характеризуют снижение ЖП индивида.

При оценке ОР за референтный ОР, равный 1, принимали риск в группах с ОЛБ О-II степени тяжести, а также с дозами острого внешнего

Таблица 7. Ранговые коэффициенты корреляции Спирмена радиационных факторов и показателей дожития и потерь жизненного потенциала**Table 7.** Spearman's correlation coefficients for radiation factors and the survival rate and the life potential loss

Показатели дожития и потерь жизненного потенциала		Степень тяжести ОЛБ	Доза острого облучения, Гр
До острого облучения		—	—
До диагностики основного заболевания		−0.50	−0.48
После диагностики основного заболевания		−0.54	—
Общая продолжительность жизни		−0.51	−0.30
Доли лиц, умерших в возрасте:	до 40 лет, %	−0.52	−0.49
	в 40–59 лет, %	—	—
	в 60–79 лет, %	−0.46	−0.38
	в 80+ лет, %	−0.29	—
Единичные ПЖП, лет		0.50	0.33
Индекс ПЖП		0.50	0.33

Примечание. Представлены статистически значимые ранговые коэффициенты корреляции ($p < 0.05$).

Таблица 8. Оценка зависимости показателей дожития и потерь жизненного потенциала от натурального логарифма дозы острого внешнего облучения**Table 8.** Association of the survival rate and the life potential loss with a natural log of acute exposure dose

Показатели	Уравнения регрессии	F*
Период жизни от облучения до диагностики основного заболевания, лет	= (36.48 ± 3.57) – (8.21 ± 1.78) × Ln дозы, Гр	21.24 ^c
Период жизни после облучения, лет	= (46.02 ± 2.98) – (8.41 ± 1.93) × Ln дозы, Гр	19.07 ^c
Продолжительность жизни от рождения, лет	= (75.82 ± 2.77) – (9.01 ± 1.71) × Ln дозы, Гр	27.86 ^d
Единичные ПЖП, чел.-лет	= (5.32 ± 2.18) + (8.50 ± 1.34) × Ln дозы, Гр	40.18 ^e
Индекс ПЖП	= (0.038 ± 0.073) + (0.346 ± 0.045) × Ln дозы, Гр	59.68 ^e

Примечание. * F: Критерий Фишера: c – $p < 0.001$; d – $p < 0.0001$; e – $p < 0.00001$.

облучения менее 5 Гр. В результате оценки доли работников, не доживших до 40 лет, было установлено, что самый высокий ОР у работников ОЛБ IV степени тяжести составил 52.0 ($p < 0.001$) относительно работников с ОЛБ О–II степени тяжести, а у работников с ОЛБ III степени тяжести ОР, равный 10.4, имел тенденцию к повышению ($p < 0.1$). В целом в группе с ОЛБ III–IV степени тяжести ОР составил 34.7 ($p < 0.001$) (табл. 9).

В результате подобного анализа у работников, подвергшихся облучению в поглощенных дозах более 10 Гр, ОР составил 35.0 ($p < 0.001$), а при дозах более 5 Гр относительно работников, подвергшихся меньшим дозам облучения – 28.6 ($p < 0.001$). ОР сокращения периода жизни от облучения до диагностики заболевания и периода жизни после облучения менее 20 лет составил при ОЛБ IV степени тяжести 4.0 и 13.0 соответственно, а при ОЛБ III степени тяжести был ста-

Таблица 9. Относительный риск (ОР) ухудшения показателей дожития и потерю жизненного потенциала (ПЖП) у работников с разной степенью тяжести ОЛБ и дозой острого внешнего облучения

Table 9. The relative risk (RR) of deterioration of survival rates and life potential loss in workers with ARS exposed at various acute radiation doses

Показатели	Степень тяже- сти ОЛБ	ОР	Доза облучения, Гр	ОР
Референтные уровни	0–II	1.00	<5.0	1.00
Не дожившие до 40 лет	III	10.40*	5.0–10.0	8.33*
	IV	52.00 ^c	>10.0	35.00 ^c
	III–IV	34.67 ^c	>5.0	28.57 ^c
Сокращение периода жизни от облучения до диагностики заболевания (менее 20 лет)	III	2.40	5.0–10.0	2.23
	IV	4.00 ^a	>10.0	3.25*
	III–IV	3.64 ^a	>5.0	2.86*
Сокращение периода жизни после облучения (менее 20 лет)	III	5.20*	5.0–10.0	3.33
	IV	13.00 ^c	>10.0	7.50 ^c
	III–IV	9.75 ^b	>5.0	5.7 ^a
Единичные ПЖП больше 25 чел.-лет	III	2.60	5.0–10.0	1.36
	IV	13.00 ^a	>10.0	9.53 ^a
	III–IV	8.67 ^c	>5.0	6.53 ^b
Индекс ПЖП больше 0.35	III	3.47	5.0–10.0	1.19
	IV	8.67 ^b	>10.0	6.25 ^b
	III–IV	6.50 ^a	>5.0	4.08 ^a

Примечание. Отмечены тенденции повышения (* $p < 0.1$) и статистически значимое повышение OR (a – $p < 0.05$; b – $p < 0.01$; c – $p < 0.001$)

тистически не значимым. В группе работников с ОЛБ III–IV степени тяжести повышение OR было статистически значимым, но менее выраженным, чем при ОЛБ IV степени тяжести. OR сокращения данных показателей при дозах облучения более 10 Гр повышался в меньшей степени, чем при ОЛБ IV степени тяжести. OR повышения единичных ПЖП больше 25 чел.-лет и индекс ПЖП больше 0,35 были также статистически значимо повышенны при ОЛБ III–IV и дозах облучения более 5 Гр, особенно, при ОЛБ IV степени тяжести и дозах облучения более 10 Гр (табл. 9). Полученные величины OR являются очень высокими, что обусловлено чрезвычайно сильным неблагоприятным изменением исследованных показателей ПЖ при ОЛБ тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести и дозах острого облучения более 10 Гр.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в группе работников ПО “Маяк” с ОЛБ, подвергшихся в результате аварийных ситуаций острому внешнему облучению в значительных дозах, впервые проведена оценка дожития (смертности) в последовательных периодах жизни по основному заболеванию, явившегося причиной смерти и возрасту, а также по потерям жизненного потенциала. В результате исследования установлено статистически значимое сокращение периода жизни после острого облучения до диагностики основного заболевания, периода жизни от диагностики основного заболевания до смерти и всего периода жизни после облучения. Показано, что доля работников, не доживших до 40 лет, при ОЛБ IV степени тяжести была 100%-ной, а при ОЛБ III степени тяжести наблюдалась в 20% случаев. Близкие результаты

были получены у лиц с ОЛБ, пострадавших в результате радиационной аварии на Чернобыльской АЭС. При ОЛБ меньшей степени тяжести отмечен единственный случай смерти до 40 лет в результате дорожно-транспортного происшествия. Причиной смерти до 40 лет при ОЛБ IV степени тяжести было крайне тяжелое течение заболевания вследствие облучения в экстремальных дозах. При ОЛБ III степени тяжести сокращение ПЖ было обусловлено, главным образом, преждевременной смертностью (в более раннем возрасте) от ЗНО, а также неблагоприятного течения ОЛБ в одном случае. У работников с ОЛБ I–II степени тяжести и участников радиационных аварий структура причин смерти приближалась к общепопуляционным данным.

Важное значение в потенциальной демографии для характеристики жизненного потенциала на шкале продолжительности жизни имеют показатели ПЖП. В результате исследования установлено, что полные ПЖП у всех обследованных работников составили 848 чел.-лет, в том числе 734 чел.-лет (86,6%) – во всех случаях ОЛБ. Частичные ПЖП при отдельных причинах смерти у работников с ОЛБ III–IV были больше (54%), чем при ОЛБ I–II степени тяжести и участников аварий (46%). Единичные ПЖП у работников с ОЛБ III–IV были больше в 5,1 раза, чем при ОЛБ I–II степени тяжести и участников аварий, а индексы ПЖП – в 9,8 раза соответственно. Различия по этим показателям между работниками с дозами облучения более и менее 5 Гр были менее выражены и составили 3,2 и 5,8 раза соответственно. Более высокие значения и доли частичных ПЖП у работников с ОЛБ III–IV степени тяжести были обусловлены в отличие от работников с ОЛБ I–II степени тяжести и участников аварий более высокими единичными ПЖП, а не их распространенностью. Следует отметить, что частичные ПЖП позволяют легко оценить сравнительный вклад отдельных причин смерти в сокращение ОПЖ, т.е. в сокращение ЖП. В литературе для этих целей проводится более трудоемкий метод декомпозиции ОПЖ для отдельных причин смерти [30].

В результате полученных статистически значимых уравнений регрессии установлено, что на 1 Ln дозы облучения период жизни от облучения до диагностики основного заболевания, период жизни после облучения и продолжительность жизни от рождения уменьшаются на 8–9 лет, а единичные ПЖП и индекс ПЖП увеличиваются на 8,5 чел.-лет и 0,35 соответственно. Полученные зависимости могут быть использованы для прогностической оценки долголетия и ПЖП у лиц, пострадавших в результате

радиационных аварий и инцидентов. ОР повышения доли работников с ОЛБ IV степени тяжести и с дозами облучения более 10 Гр, не живших до 40 лет, относительно работников с ОЛБ I–II степени тяжести, участников аварий и с дозами менее 5 Гр были чрезвычайно высоким и составил 52,0 и 35,0 соответственно. Такие высокие значения ОР, очевидно, обусловлены чрезвычайно неблагоприятным воздействием острого облучения в высоких дозах на жизненный потенциал человека, который, в конечном счете, определяет предстоящую ПЖ в разные возрастные периоды.

В заключение необходимо отметить, что степень тяжести ОЛБ в отличие от доз острого облучения дает более значимую характеристику наблюдаемых изменений долголетия и ПЖП, что, очевидно, можно объяснить наличием в проявлениях степени тяжести ОЛБ фактора радиочувствительности. Следует также подчеркнуть, что важную научную информацию по данной проблеме можно получить у чернобыльцев с ОЛБ, которые к настоящему времени в среднем дожили до 72 лет [28]. Согласно таблице смертности когорты работников ПО “Маяк” 1948–1958 годов найма естественная убыль в когорте чернобыльцев с ОЛБ от их среднего возраста на момент аварии (36,1 лет) может составлять 67,1%, что больше критического уровня (>50%) для проведения подобного анализа [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в группе работников ПО “Маяк” с ОЛБ, подвергшихся в результате аварийных ситуаций острому внешнему облучению в значительных дозах, проведена оценка долголетия и ПЖП. В результате проведенного исследования установлено статистически значимое сокращение периода жизни после острого облучения до диагностики основного заболевания, явившегося причиной смерти, периода ПЖ от диагностики основного заболевания до смерти и всего периода жизни после облучения. Показано, что все работники с ОЛБ IV степени тяжести не дожили до 40 лет, а при ОЛБ III степени тяжести, главным образом, – до 60 лет. Причиной сокращения ПЖ при ОЛБ IV степени тяжести было крайне тяжелое течение заболевания вследствие облучения в очень высоких дозах. При ОЛБ III степени тяжести сокращение ПЖ было обусловлено преимущественно преждевременной смертностью от ЗНО. У работников с ОЛБ I и II степени тяжести, а также у участников аварий без ОЛБ, структура причин смерти статистически значимо не отличалась от общероссийских значений. Полученные регрессионные зависимости исследованных показателей

будут полезны для прогностической оценки дожития и ПЖП у лиц, подвергшихся аварийному облучению. Высокие значения относительного риска, очевидно, обусловлены чрезвычайно неблагоприятным воздействием острого облучения в больших дозах на дожитие и потери жизненного потенциала человека.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Настоящее исследование выполнено при поддержке Федерального медико-биологического агентства России в рамках Государственного контракта от 15 июня 2021 г. № 11.315.21.2.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных: Учеб. пособие. М.: Высшая школа, 2004. 549 с. [Jarmonenko S.P., Vajnson A.A. Radiobiologija cheloveka i zhivotnyh: Ucheb. posobie = Radiobiology of humans and animals: Учеб. пособие. M.: Vysshaja shkola, 2004. 549 p. (In Russ.)]
2. Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С. и др. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. Под ред. В.С. Калистратовой. Изд. 2-е. М.: ФГБУ ГНЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. 556 с. [Kalistratova V.S., Beljaev I.K., Zhorova E.S. et al. Radiobiologija inkorporirovannyh radionuklidov = Radiobiology of incorporated radionuclides. Ed. V.S. Kalistratova. Izd. 2-e. M.: FGBU GNC im. A.I. Burnazjana FMBA Rossii, 2016. 556 p. (In Russ.)]
3. Hauptmann M., Mohan A.K., Doody M.M. et al. Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 2003;157(3):239–248.
DOI: 10.1093/aje/kwf189.
4. Berrington A., Darby S.C., Weiss H.A., Doll R. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897–1997. *Br. J. Radiol.* 2001;74(882):507–519. DOI: 10.1259/bjr.74.882.740507.
5. Cogne J.B., Preston D.L. Longevity of atomic-bomb survivors. *Lancet.* 2000;356(9226):303–311. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02506-X.
6. Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int. J. Epidemiol.* 2007;36(5):1126–1135.
DOI: 10.1093/ije/dym138.
7. Polednak A.P., Stehney A.F., Rowland R.E. Mortality among women first employed before 1930 in the U.S. radium dial-painting industry. A group ascertained from employment lists. *Am. J. Epidemiol.* 1978;107(3):179–195.
DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112524.
8. Spiess H. Life-span study on late effects of ²²⁴Ra in children and adults. *Health Phys.* 2010;99(3):286–291. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181 cb857f.
9. Тельнов В.И., Третьяков Ф.Д., Окатенко П.В. Инкорпорация плутония-239 и сокращение продолжительности жизни у работников ПО “Маяк” при опухолевых и неопухолевых причинах смерти. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2017;62(2):28–34. [Telnov V.I., Tret'jakov F.D., Okatenko P.V. Pu-239 incorporation and lifetime reduction in Mayak PA workers with tumor and non-tumor related death. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2017;62(2):28–34. (In Russ.)]
10. Тельнов В.И., Легких И.В., Окатенко П.В. Анализ зависимости показателей продолжительности жизни от инкорпорации плутония-239 у работников атомной промышленности при опухолевых и неопухолевых причинах смерти. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2021;66(6):57–62. [Telnov V.I., Ljogkih I.V., Okatenko P.V. Analysis of relation between lifetime rates and incorporation of plutonium-239 in atomic production workers regarding tumor and non-tumor causes of death. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2021;66(6):57–62. (In Russ.)]
11. Тельнов В.И. Сокращение продолжительности здоровой жизни до диагностики злокачественных новообразований у работников ПО “Маяк” при инкорпорации ²³⁹Pu. *Вопр. радиационной безопасности.* 2021;2:61–69. [Telnov V.I. Reduction in healthy life expectancy before diagnostics of malignant neoplasms in the Mayak PA workers at ²³⁹Pu incorporation. *Radiation Safety Issues.* 2021;2:61–69. (In Russ.)]
12. Тельнов В.И., Азизова Т.В., Мосеева М.Б., Банникова М.В. Продолжительность жизни у работников ПО “Маяк” после острой лучевой болезни разной степени тяжести. *Радиац. гигиена.* 2023;16(1):80–90. [Telnov V.I., Azizova T.V., Moseeva M.B., Bannikova M.V. Lifetime of Mayak workers after acute radiation syndrome of various severity levels. *Radiation Hygiene.* 2023;16(1):80–90. (In Russ.)]
DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-80-90.
13. Фильрозе Э. Очерк потенциальной демографии. Пер. спольского. М.: Статистика, 1975. 216 с. [Fil'roze Je. Ocherk potencial'noj demografii. Per. s pol'skogo = Essay on Potential Demography. Translated from Polish. Moscow: Statistika, 1975. 216 p. (In Russ.)]
14. Жизненный потенциал. Демографическая энциклопедия. Редколлегия. Ткаченко А.А., Аношкин А.В., Денисенко М.Б. и др. М.: ООО “Изд-во “Энциклопедия”, 2013. С. 284–285. [Zhiznennyj potencial = Life potential. Demographic encyclopedia. Redkollegija. Tkachenko A.A., Anoshkin A.V., Denisenko M.B. et al. Moscow: OOO “Izdatel’stvo “Jenciklopedija”, 2013. P. 284–285. (In Russ.)]

15. Бойко А.И., Брусникина С.Н., Егорова Е.А. и др. Демографическая статистика. М.: КНОРУС, 2010. 480 с. [Boyko A.I., Brusnikina S.N., Egorova E.A. et al. Demograficheskaja statistika = Demographic statistics. Moscow: KNORUS, 2010. 480 p. (In Russ.)]
16. Тельнов В.И. Индекс жизненного баланса как показатель старения населения. *Успехи геронтологии*. 2022;35(4):640–641. [Tel'nov V.I. Indeks zhiznennogo balansa kak pokazatel' starenija naselenija = Life balance index as an indicator of population aging. *Uspehi Gerontologii = Advances in Gerontology*. 2022;35(4):640–641. (In Russ.)]
17. Сафарова Г.Л., Сафарова А.А., Лисененко А.И. Динамика жизненного потенциала России в условиях старения населения. Развитие населения и демографическая политика. Памяти А.Я. Квашиной: Сборник статей. Под ред. М.Б. Денисенко, В.В. Елизарова. М.: Проспект, 2014. С. 298–314. [Safarova G.L., Safarova A.A., Lisenenko A.I. Dinamika zhiznennogo potenciala Rossii v uslovijah starenija naselenija. Razvitiye naselenija i demograficheskaja politika. Pamjati A.Ja. Kvashinoy: Sbornik statej. Eds. M.B. Denisenko, V.V. Elizarov. M.: Prospekt, 2014. P. 298–314. (In Russ.)]
18. Флоринская Ю.Ф. Потери жизненного потенциала населения регионов России. *Mir Rossii*. 1998; 7(1-2):257–272. [Florinskaja Ju.F. Poteri zhiznennogo potenciala naselenija regionov Rossii = Loss of life potential of the population of Russian regions. *Mir Rossii*. 1998;7(1-2):257–272. (In Russ.)]
19. Diandini R., Takahashi K., Park E.K. et al. Potential years of life lost caused by asbestos-related diseases in the world. *Am. J. Ind. Med.* 2013;56(9):993–1000. DOI: 10.1002/ajim.22206.
20. Тельнов В.И. Оценка потерь жизненного потенциала у работников ПО “Маяк”, населения г. Озёрска и России при основных причинах смерти. Мат. XXIII Всероссийской научно-практической конференции “Дни науки ОТИ НИЯУ МИФИ – 2023”, Озёрск, 19–21 апреля 2023 г. Озёрск: ОТИ НИЯУ МИФИ, 2023. С. 60–64. [Tel'nov V.I. Ocenka poter' zhiznennogo potenciala u rabotnikov PO “Majak”, naselenija g. Ozerska i Rossii pri osnovnyh prichinah smerti = Estimation of losses of vital potential among workers of the Mayak Production Association, the population of Ozersk and Russia under the main causes of death. Materialy XXIII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii “Dni nauki OTI NIJaU MIFI – 2023”, Ozersk, 19–21 aprelja 2023. Ozjorsk: OTI NIJaU MIFI, 2023, P. 60–64 (In Russ.)]
21. Азизова Т.В., Мосеева М.Б., Осовец С.В., Сумина М.В. Регистр острой лучевой болезни, зарегистрированной у работников предприятия атомной промышленности “Маяк”. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2011;4:14–19. [Azizova T.V., Moseeva M.B., Osovets S.V., Sumina M.V. Registr ostroj luchevoj bolezni, zaregistrirovannoj u rabotnikov predpriyatija atomnoj promyshlennosti “Majak” = Registry of acute radiation syndrome diagnosed among nuclear workers at the Mayak PA. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2011;4:14–19. (In Russ.)]
22. Azizova T.V., Osovets S.V., Day R.D. et al. Predictability of acute radiation injury severity. *Health Phys.* 2008;94(3):255–263. DOI: 10.1097/01.HP.0000290833.66789.df.
23. Азизова Т.В., Тельнов В.И., Мосеева М.Б. Острая лучевая болезнь в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению. XXII всероссийская научно-практическая конференция “Дни науки – 2022”: Мат. конференции, Озёрск, 20–23 апреля 2022 г. Озёрск: ОТИ НИЯУ МИФИ, 2022. С. 44–48. [Azizova T.V., Tel'nov V.I., Moseeva M.B. Ostraj a luchevaja bolezn' v kogorte rabotnikov, podvergshihja professional'nomu oblucheniju = Acute radiation sickness in a cohort of workers exposed to occupational radiation. XXII vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija “Dni nauki – 2022”: Materialy konferencii. Ozjorsk, 20–23 aprelja 2022 g. Ozjorsk: OTI NIJaU MIFI, 2022. P. 44–48. (In Russ.)]
24. Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C. et al. Mayak worker dosimetry study: an overview. *Health Phys.* 2007;93(3):190–206. DOI: 10.1097/01.HP.0000266071.43137.0e.
25. Ediev D.M. Life expectancy in developed countries is higher than conventionally estimated. Implication from improved measurement of human longevity. *Eur. Demogr. Res. Papers.* 2010;1:1–35.
26. Демографический ежегодник России. 2019: Статистический сборник. М.: Росстат, 2019. 252 с. [Demograficheskij ezhegodnik Rossii 2019 = Demographic yearbook of Russia. 2019: Statisticheskij sbornik. M.: Rosstat, 2019. 252 p. (In Russ.)].
27. Гуськова А.К., Краснюк В.И. Последствия для здоровья аварии ЧАЭС: основные итоги и нерешенные проблемы. *Радиац. гигиена*. 2011;4(4):5–15. [Gus'kova A.K., Krasnyuk V.I. Consequences for health after the Chernobyl accident: main results and unsolved problems. *Radiatsionnaya Gygiene = Radiation Hygiene*. 2011;4(4):5–15. (In Russ.)]
28. Острая лучевая болезнь. Атлас. Ч. 1. Пострадавшие при радиационной аварии на ЧАЭС 1986 г. Под ред. А.С. Самойлова и В.Ю. Соловьева. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. 140 с. [Ostraja luchevaja bolezn'. Atlas. Chast' 1. Postradavshie pri radiacionnoj avarii na ChAJeS 1986 g. = Acute radiation sickness. Atlas. Part 1. Victims of the radiation accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant in 1986. Eds. A.S. Samoilov, V.Yu. Solov'ev. M.: FGBU GNC FMBC im. A.I. Burnazjana FMBA Rossii, 2016. 140 p. (In Russ.)]
29. Тельнов В.И. Оценка роли генетических факторов в радиорезистентности людей. *Генетика*. 2005;41(1):85–92. [Tel'nov V.I. The Role of Genetic Factors in Human Radioresistance. *Russian Journal of Genetics*. 2005;41(1):72–78.]

30. Белтран-Санчес Х., Престон С.Х., Канудас-Ромо В. Интегрированный подход к анализу смертности по причинам смерти: таблицы смертности при условии устраниния отдельных причин смерти и декомпозиция ожидаемой продолжительности жизни. *Демографическое обозрение*. 2018;5(1):138–164. (Электронный научный журнал). [Beltran-Sanches H., Preston S.H., Kanudas-Romo V. An integrated approach to cause-of-death analysis: cause-deleted life tables and decompositions of life expectancy. *Demographic Review*. 2018;5(1):138–164. (In Russ.)]

The Analysis of Survival and Life Potential Loss in Workers Diagnosed with Acute Radiation Sickness Following a Radiation Accident

V. I. Telnov*, T. V. Azizova, M. B. Moseeva, M. V. Bannikova

Southern Urals Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia

*E-mail: clinic@subi.su

Evaluation of ionizing radiation impact on life expectancy rates in humans is one of the topical problems of the radiation medicine. The present study aimed to analyze survival rates and the life potential loss in workers of the Mayak PA after the acute radiation sickness due to radiation accidents and in radiation accident participants who had not suffered from the acute radiation sickness. The analysis considered 64 workers of the Mayak PA (54 males and 10 females), and it was performed using the STATISTICA 10 software. We evaluated survival rates prior to and after the main disease that had caused death, percentages of individuals who had not survived to 40, 60, 80 and 80+ years, and total, partial and single (weighted means) life potential loss and the index of the life potential loss. The analysis revealed that workers with severe and extremely severe acute radiation sickness demonstrated deteriorated survival rates and the increased life potential loss compared either to workers with moderate and modest acute radiation sickness or to radiation accident participants. The cause for such estimates in workers with severe and extreme severe sickness was the extreme course of the sickness. In cases of the severe sickness, the shortening of life duration was caused mainly by the preliminary death from malignant neoplasms and the acute radiation sickness. We observed the linear regression association of survival rates and life potential loss with 1 Ln of radiation dose. The relative risk of deterioration of the survival rate and the increase of the life potential loss was considerably higher (3.64–52.0 times, $p < 0.05$ –0.001) in workers with the severe and extreme severe acute radiation sickness acutely exposed at higher doses (above 5 or 120 Gy) compared to other workers.

Keywords: Mayak PA workers, radiation accidents, acute radiation exposure, acute radiation sickness, survival rates, life potential loss, causes of death, regression, relative risk

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тельнов Виталий Иванович (Telnov Vitaliy Ivanovich), 0000-0003-3509-5372, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Южно-Уральский институт биофизики” Федерального медико-биологического агентства России, г. Озёрск, Россия (South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia); e-mail: tvi@subi.su

Азизова Тамара Васильевна (Azizova Tamara Vasil'evna), 0000-0001-6954-2674, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Южно-Уральский институт биофизики” Федерального медико-биологического агентства России, г. Озёрск, Россия (South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia); e-mail: clinic@subi.su

Мосеева Мария Борисовна (Moseeva Mariya Borisovna), 0000-0003-3741-6600, Федеральное госу-

дарственное бюджетное учреждение науки “Южно-Уральский институт биофизики” Федерального медико-биологического агентства России, г. Озёрск, Россия (South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia); e-mail: moseeva@subi.su

Банникова Мария Владимировна (Bannikova Maria Vladimirovna), 0000-0002-2755-6282, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Южно-Уральский институт биофизики” Федерального медико-биологического агентства России, г. Озёрск, Россия (South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia); e-mail: bannikova@subi.su

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

НЕИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ

УДК 633.16:581.14:581.19:614.875:539.1.047

ОТВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ ЯЧМЕНЯ ЯРОВОГО НА УФ- И γ -ОБЛУЧЕНИЕ

© 2024 г. О. А. Гусева*, П. Н. Цыгвинцев, А. Н. Павлов

Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии
Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Обнинск, Россия

*E-mail: gusevaoks65@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.03.2024 г.

После доработки 23.04.2024 г.

Принята к публикации 24.04.2024 г.

В двух вегетационных экспериментах на растениях ячменя изучено влияние раздельного и сочетанного УФ-В-, УФ-А- и γ -облучения в разных дозах для сортов “Зазерский 85” и “Владимир”. У растений оценивали содержание флавоноидов, фотосинтезирующих пигментов, показатели морфологии и урожайность. Суточная доза хронического УФ-В-облучения составляла 9 кДж/м², хронического УФ-А – от 7.2 до 72 кДж/м², разового γ -облучения – 2 и 4 Гр. Показано, что сорта ячменя ярового “Зазерский 85” и “Владимир” различаются в чувствительности к хроническому УФ-В-облучению. При прогнозах негативного влияния УФ-В-излучения на растения необходимо учитывать и существующий уровень УФ-А-излучения, поскольку их действие не аддитивно. Стимуляция роста биомассы при хроническом УФ-облучении может сопровождаться угнетением урожайности растений. Реакция растений ячменя на γ -облучение может существенно зависеть от уровня УФ-(A+B)-излучения. В целом дозозависимое влияние хронического УФ- и γ -облучения можно рассматривать как переход от аустресса к дистрессу и его необратимому срыву. Данные настоящего исследования могут быть актуальны для программ по выведению новых сортов ячменя ярового, устойчивого к повышенным уровням солнечного УФ-излучения.

Ключевые слова: ультрафиолетовое облучение, γ -облучение, ячмень, урожайность, биомасса, флавоноиды, хлорофиллы

DOI: 10.31857/S0869803124060075, **EDN:** NDGAVT

Одним из глобальных экологических факторов, действующих на фитоценозы природного и антропогенного происхождения, является ультрафиолетовое (УФ) излучение. В 80-е гг. прошлого столетия было обнаружено снижение содержанием озона в стрatosфере, особенно выраженное в южной полярной области. Снижение концентрации атмосферного озона вызывает увеличение излучения на поверхность земли от солнечного спектра в УФ-В-диапазоне [1]. На современном этапе биосферных явлений, в результате появления в зимне-весенний период “озоновых дыр” в Арктике [2], отмеченная тенденция может увеличиваться. Подобный феномен может не только приводить к резкому и кратковременному повышению УФ-облучения растений, но и к хроническому снижению толщины озона в бореальной области северного полушария [3]. Несмотря на то, что УФ-В-излучение на поверхности земли является незначительной составляющей солнечного спектра, оно, тем не менее, оказывает губительное влияние на рост, морфологию, цветение, опыление,

фотосинтез, а также на метаболические процессы растений [4].

Другим глобальным экологическим фактором, который способен оказывать влияние на природные фитоценозы и агроценозы, является ионизирующее излучение (ИИ). Кванты γ -излучения обладают большей энергией по сравнению с УФ, с большей проникающей способностью [5]. γ -Излучение влияет на метаболизм растительных клеток, включая регуляцию антиоксидантной системы и накопление фенольных соединений [6, 7], скорость прорастания семян [8, 9] и другие морфофизиологические изменения [10]. При изучении влияния острого и хронического ИИ в малых дозах основное внимание сосредоточено на изучении морфометрических и генетических изменений у растений [11]. В то же время информации об изменении активности физиологических параметров под влиянием малых доз ИИ достаточно мало. В некоторых исследованиях представлены данные о влиянии малых доз ИИ

на фотосинтез. Так, у проростков арабидопсиса показано повышение таких параметров световой стадии фотосинтеза как квантовый выход фотосистемы II ($Y(II)$) и скорость переноса электронов по цепи (ETR) при сниженном нефотохимическом тушении флуоресценции (NPQ) и неизменном содержании хлорофилла [12, 13]. При хроническом облучении растений ряски (*Lemna minor L.*) зарегистрировано увеличение экспрессии большого количества связанных с фотосинтезом генов и максимального уровня ассимиляции [14].

Сходство физиологического действия УФ-В и γ -облучения на вегетирующие растения позволяют предположить возможность их синергизма. Поэтому целью настоящей работы являлось изучение ответной реакции двух сортов ячменя ярового на хроническое УФ-А- и УФ-В-облучение, сочетанное с острым γ -облучением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Влияние УФ-А, УФ-В и γ -облучения на растения ячменя ярового (*Hordeum vulgare L.*) изучали в двух вегетационных экспериментах. На ячмене сорта “Зазерский 85” оценивали сравнительное влияние хронического УФ-В и УФ-А облучения, на сорте “Владимир” – сочетанное действие хронического УФ и острого γ -облучения. Растения выращивали в экспериментальной теплице с поликарбонатным покрытием в вегетационных сосудах с дерново-подзолистой супесчаной почвой из предварительно проращенных семян, от 13 до 15 растений на сосуд, в трехкратной повторности на один исследуемый вариант и контроль.

Хроническое УФ-А-облучение осуществлялось с помощью ламп Black Light BLUE фирмы Philips, а УФ-В-облучение – с помощью ламп ЛЭР-40 от момента формирования 3–4 настоящих листьев до фазы молочно-восковой спелости. Необходимо отметить, что поликарбонатное покрытие теплицы полностью экранирует солнечное УФ-А- и УФ-В-излучение, в то время как используемые в исследовании лампы ЛЭР-40 имеют максимум излучения на 320 нм, таким образом, в их спектре присутствуют почти в равной мере как УФ-В, так и УФ-А-излучение. Длительность УФ-облучения растений в первом и втором вегетационном экспериментах составляла 5 часов в сутки. Мощность УФ-излучения определяли с помощью спектрофотометра AvaSpec 2048 и программного обеспечения AvaSoft 6.2.

Во втором эксперименте по достижению фазы выход в трубку растения подвергали острому γ -облучению в дозах 2 и 4 Гр при мощности 18 Гр/ч, которое проводили с помощью установки ГУР-120 с источником γ -квантов ^{60}Co , расположенной на территории НИЦ “Курчатовский институт” – ВНИИРАЭ (РФ, Калужская обл., г. Обнинск). Суточные дозы и их мощность для двух вегетационных экспериментов представлены в табл. 1 и 2.

Отбор проб для определения биохимических параметров проводили на стадии выхода в трубку, во втором эксперименте – через сутки после γ -облучения. С помощью спектрофотометра UNICO-1201 (ООО “ЮНИКО-СИС”, Санкт-Петербург, РФ) спектрофотометрическим методом определялось содержание хлорофиллов *a*, *b* и каротиноидов с выделением в этаноле 96% по методике Lichtenhaler H. K. et al. [15], флавоноидов – по методике Tevini M. et al. [16]. Измерение морфологических параметров и урожайность двух сортов ячменя ярового оценивали по достижении растений стадии технической спелости.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов биометрии: статистически значимое отличие от контроля ($p < 0.05$, $p < 0.01$; $p < 0.001$) рассчитывали на основе *t*-критерия Стьюдента для средних.

Таблица 1. Суточные дозы и мощности дозы хронического УФ-облучения, ($\text{kДж}/\text{м}^2$) / ($\text{Вт}/\text{м}^2$) (измерения за 2019 г.)

Table 1. Daily doses and dose rates of chronic UV-irradiation, (kJ/m^2)/ (W/m^2) (measurements for 2019)

Исследуемая группа	Вид облучения		
	лампа Black Light Blue	лампа ЛЭР-40	
		УФ-А	УФ-А
1-Контроль	0	0	0
1-1	72/4	0	0
1-2	36/2	0	0
1-3	0	18/1	18/1
1-4	0	9/0.5	9/0.5
1-5	72/4	18/1	18/1
1-6	36/2	9/0.5	9/0.5

Таблица 2. Суточные дозы и мощности дозы хронического УФ-облучения ($\text{кДж}/\text{м}^2 / \text{Вт}/\text{м}^2$) и острого γ -облучения (Гр / Гр/ч) (измерения за 2023 г.)

Table 2. Daily doses and dose rates of chronic UV-irradiation ($\text{kJ}/\text{m}^2 / (\text{W}/\text{m}^2)$) and acute γ -irradiation (Гр / Гр/ч) (measurements for 2023)

Исследуемая группа	Вид облучения			
	лампы Black Light Blue		лампы ЛЭР-40	
	УФ-А	УФ-А	УФ-В	γ
2-Контроль	0	0	0	0
2-1	7.2/0.4	0	0	0
2-2	16.2/0.9	0	0	0
2-3	0	7.2/0.4	9.0/0.5	0
2-4	0	0	0	4/18
2-5	0	0	0	2/18
2-6	7.2/0.4	7.2/0.4	9.0/0.5	0
2-7	7.2/0.4	0	0	4/18
2-8	7.2/0.4	0	0	2/18
2-9	7.2/0.4	7.2/0.4	9.0/0.5	4/18
2-10	7.2/0.4	7.2/0.4	9.0/0.5	2/18
2-11	16.2/0.9	7.2/0.4	9.0/0.5	0
2-12	16.2/0.9	0	0	4/18
2-13	16.2/0.9	0	0	2/18
2-14	16.2/0.9	7.2/0.4	9.0/0.5	4/18
2-15	16.2/0.9	7.2/0.4	9.0/0.5	2/18
2-16	0	7.2/0.4	9.0/0.5	4/18
2-17	0	7.2/0.4	9.0/0.5	2/18

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние хронического УФ-А- и УФ-В-облучения на морфологические параметры и урожайность ячменя ярового двух сортов “Зазерский 85” и “Владимир”

В первом вегетационном эксперименте при хроническом УФ-В-облучении ячменя сорта “Зазерский 85” суточная доза свыше 9 $\text{кДж}/\text{м}^2$ оказалась летальной. Так, в исследуемых группах 1-3 и 1-5 (рис. 1) растения погибли сразу на фазе третьего листа при дозе 18 $\text{кДж}/\text{м}^2$ УФ-В-из-

лучения. При меньшей дозе УФ-В-облучения (9 $\text{кДж}/\text{м}^2$) растения в группе 1-4 погибли на фазе выход в трубку. В то же время при такой же дозе хронического УФ-В-облучения в группе 1-6, где дополнительно суточный уровень УФ-А-облучения составлял 45 $\text{кДж}/\text{м}^2$, отдельные растения ячменя были способны дать урожай зерна.

Анализ морфологических параметров показал (табл. 3), что хроническое УФ-А-облучение растений ячменя при суточной дозе 36 $\text{кДж}/\text{м}^2$ (группа 1-2), привело к статистически значимому повышению ($p < 0.001$) высоты ячменя на 8%. Величина площади листьев при этом достоверно увеличилась ($p < 0.05$) на 11%. В группах 1-4 и 1-6 при сочетанном действии УФ-А- и УФ-В-облучения, высота растения и площадь листьев статистически значимо ($p < 0.001$) снизилась по сравнению с контролем (табл. 3). При этом эффект снижения был более выражен в группе 1-4, где растения подвергали только УФ-В-облучению.

Для всех исследуемых вариантов было отмечено статистически значимое снижение числа продуктивных стеблей (табл. 4), хроническое УФ-А-облучение в группах 1-2 и 1-1 приводило к уменьшению числа продуктивных стеблей на 13 и 39% относительно контроля соответственно. Присутствие УФ-В-облучения в группе 1-6 привело к значительному снижению числа стеблей – на 53% относительно контроля. Анализ структуры урожая показал (табл. 4), что при хроническом УФ-А-облучении в группах 1-2 и 1-1 число зерен в колосе главного стебля статистически значимо ($p < 0.001$) уменьшалось на 12% и на 30%, в боковом стебле – на 67% и на 91% относительно контроля соответственно. Было выявлено также снижение других показателей урожайности при хрониче-

Таблица 3. Морфологические показатели растений ячменя сорта “Зазерский 85” при хроническом УФ-облучении

Table 3. Morphological parameters of barley plants of the variety “Zazersky 85” under chronic UV-irradiation)

Вариант	Высота растения, см	Площадь листьев, дм^2
1-Контроль	62.1 ± 0.8	88.4 ± 2.4
1-1	64.3 ± 1.6	81.3 ± 4.5
1-2	$67.1 \pm 0.9^{***}$	$98.1 \pm 3.7^*$
1-6	$54.6 \pm 2.0^{***}$	$38.3 \pm 4.9^{***}$
1-4	$39.0 \pm 2.6^{***}$	$25.0 \pm 3.5^{***}$

Примечание. Статистически значимое отличие от контроля:
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.



Рис. 1. Внешний вид растений ячменя сорта “Зазерский 85” в фазе кущения при хроническом УФ облучении. Слева направо представлены исследуемые группы: 1 — контроль, 1-2, 1-1, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3.

Fig. 1. Appearance of barley plants of the Zazersky 85 variety in the tillering phase under chronic UV irradiation. From left to right the study groups are presented: 1 — control, 1-2, 1-1, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3.

ском УФ-А-облучении. Так, масса зерна с главного колоса снижалась на 20 и 49%, а масса 1000 зерен снижалась на 9 и 32% относительно контроля в группах 1-2 и 1-1 соответственно. Сочетанное действие хронического УФ-В- и УФ-А-облучения при суточных дозах 9 и 45 кДж/м² соответственно снизило массу зерна на 70%, а массу 1000 зерен на 57% относительно контроля.

Второй вегетационный эксперимент с сортом “Владимир”, при более низких уровнях хронического УФ-В- и УФ-А-облучения, показал (табл. 5) принципиально другие групповые различия в некоторых морфологических параметрах. Было выявлено статистически значимое повышение высоты растений, общего числа стеблей и биомассы в группе 2-3 при влиянии сочетанного УФ-А- и УФ-В-облучения на 23% 25

и 28% относительно контроля соответственно. Аналогичные изменения данных параметров наблюдались в группах 2-6 и 2-11: высота растений достоверно увеличилась на 8%, общее число стеблей — на 16%, биомасса — на 14% относительно контроля. То есть, хроническое УФ-В-облучение в суточной дозе 9 кДж/м² привело не к снижению, а к увеличению общей биомассы растений. При этом сочетанное возрастание дозы УФ-А-облучения снижало данный эффект.

Следует отметить, что у ячменя сорта “Владимир” отсутствовал урожай зерна с боковых стеблей при УФ-А-облучении растений дозой свыше 7,2 кДж/м².

Увеличение отдельных морфологических параметров и сухой биомассы сочеталось со сни-

Таблица 4. Структура урожая ячменя сорта “Зазерский 85” в фазе полной спелости после хронического УФ-облучения

Table 4. Yield structure of barley variety “Zazersky 85” in the firm-ripe stage after chronic UV-irradiation

Показатель	Исследуемая группа			
	1-Контроль	1-1	1-2	1-6
Общее число стеблей, шт.	2.1 ± 0.1	1.3 ± 0.05***	1.8 ± 0.1	1.0 ± 0.1***
Число продуктивных стеблей, шт.	1.71 ± 0.08	1.08 ± 0.04***	1.26 ± 0.06***	0.82 ± 0.1***
Длина главного колоса, см	8.65 ± 0.14	6.89 ± 0.18***	8.83 ± 0.19	4.25 ± 0.4***
Число зерен в главном колосе, шт.	21.6 ± 0.4	15.1 ± 0.8***	18.9 ± 0.5***	9.1 ± 1.0***
Число зерен в боковом колосе, шт.	8.1 ± 1.1	0.7 ± 1.2***	2.7 ± 1.1***	1.4 ± 1.1***
Масса зерна с главного колоса, шт.	1.08 ± 0.02	0.54 ± 0.03***	0.86 ± 0.03***	0.32 ± 0.04***
Масса зерна с бокового колоса, шт.	0.32 ± 0.03	0.02 ± 0.03***	0.09 ± 0.04***	0.04 ± 0.04***
Масса 1000 зерен, г	48.5 ± 1.1	44.4 ± 1.1**	32.9 ± 1.4***	20.7 ± 2.2***

Примечание. Статистически значимое отличие от контроля: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Таблица 5. Морфологические параметры и структура урожая ячменя сорта “Владимир” в фазе полной спелости при хроническом УФ-облучении

Table 5. Morphological parameters and yield structure of barley variety “Vladimir” in the firm-ripe stage under chronic UV-irradiation

Показатель	Исследуемая группа					
	2-Контроль	2-1	2-2	2-3	2-6	2-11
Высота растения, см	40.5 ± 0.8	41.1 ± 1.5	45.5 ± 0.9*	49.9 ± 1.1*	43.6 ± 1.1*	43.6 ± 2.9
Общее число стеблей, шт.	1.2 ± 0.1	1.6 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.5 ± 0.2*	1.4 ± 0.2*	1.4 ± 0.1*
Число продуктивных стеблей, шт.	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.05	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1
Длина главного колоса, см	5.0 ± 0.2	5.4 ± 0.3	5.3 ± 0.2	6.2 ± 0.8	4.4 ± 0.8	4.5 ± 0.4
Число зерен в главном колосе, шт.	8.7 ± 0.6	7.3 ± 0.8	5.9 ± 0.8*	6.1 ± 1.1	5.8 ± 0.7*	4.5 ± 0.6*
Число зерен в боковом колосе, шт.	11.5 ± 0.8	17.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Масса зерна с главного колоса, шт.	0.4 ± 0.08	0.3 ± 0.03	0.2 ± 0.03*	0.3 ± 0.05	0.2 ± 0.03*	0.2 ± 0.01*
Масса зерна с бокового колоса, шт.	0.3 ± 0.02	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
Масса 1000 зерен, г	42.6 ± 1.3	39.2 ± 1.2	39.9 ± 0.1	42.2 ± 1.1	40.0 ± 0.9	40.0 ± 0.9
Масса соломы, г	7.0 ± 0.1	7.1 ± 0.2*	7.9 ± 0.2*	9.0 ± 0.4*	8.0 ± 0.1*	8.0 ± 0.02*

Примечание. Статистически значимое отличие от контроля: * – $p < 0.05$.

жением урожайности (табл. 5). Было выявлено снижение числа продуктивных стеблей, длины главного колоса, числа и массы зерна с главного колоса как при УФ-В-облучении, так и при его сочетанном действии с УФ-А (группы 2-3, 2-6 и 2-11). Также наблюдалось снижение числа продуктивных стеблей в этих группах на 23% относительно контроля. На фоне хронического УФ-В-облучения в дозе 9 кДж/м² при максимальных дозах УФ-А-облучения 14,4 и 23,4 кДж/м² (группы 2-6 и 2-11) число зерен достоверно сни-

зилось на 34% и 48%, соответственно, а масса зерна главного колоса – на 50% относительно контроля.

На рис. 2 представлены фото главного колоса растений ячменя сорта “Владимир” при влиянии как сочетанного хронического УФ-В- и УФ-А-облучения. По фото наглядно видно, что вследствие деформации и неправильного формирования главного колоса, наблюдалось отсутствие урожая зерна.

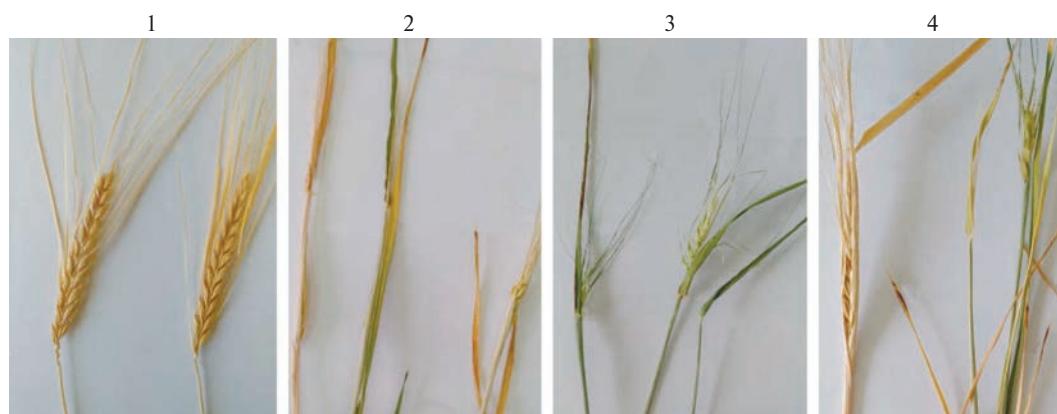


Рис. 2. Внешний вид главного колоса ячменя сорта “Владимир” при облучении растений УФ-В и сочетанным УФ (A+B), где 1 – 2-контроль; 2 – группа 2-3; 3 – группа 2-11; 4 – группа 2-6.

Fig. 2. Appearance of the main ear of barley variety “Vladimir” when plants are irradiated with UV-B and combined UV (A+B), where 1 – 2-control; 2 – group 2-3; 3 – group 2-11; 4 – group 2-6).

Содержание флавоноидов в листьях ячменя при хроническом УФ-облучении

Статистически значимое увеличение концентрации флавоноидов в листьях ячменя было выявлено при УФ-В-облучении (группы 1-4, 1-6, 2-3, 2-6 и 2-11 на рис. 3). При этом в сочетании с хроническим УФ-А-облучением эффект был тем менее выражен, чем выше была доза УФ-А. Стоит обратить внимание и на более высокий уровень содержания флавоноидов в контроле сорта “Владимир” по сравнению с сортом “Зазерский 85”. Вероятно, этим объясняется различная устойчивость этих сортов к действию хронического УФ-В-облучения.

Содержание хлорофиллов а и b, каротиноидов в листьях ячменя при действии хронического УФ-облучения

Анализ содержания хлорофиллов и каротиноидов (табл. 6) в листьях ячменя показал статистически значимое снижение показателей при увеличении интенсивности УФ-облучения для сорта “Зазерский 85”. Так, содержание хлорофилла *a* в группах 1-2 и 1-1 снижалось на 11% и 14%, а в группе 1-4 на 50% относительно контроля. Аналогичным образом, снижалось содержание хлорофилла *b*. При сочетанном действии УФ-А- и УФ-В-облучения в группе 1-6 можно отметить, что дополнительное УФ-А-облучение частично нивелировало негативное влияние УФ-В на содержание фотосинтетических пигментов в ли-

стях ячменя – показатели в 1-6 группе ближе к контролю, чем в группе 1-4.

Для ячменя сорта “Владимир” (табл. 6) статистически значимое ($p < 0.05$) снижение содержания хлорофиллов наблюдалось для групп 2-1 и 2-6, не выявляя взаимосвязи с дозами УФ-облучения и, вероятно, данное отклонение является каким-то артефактом наблюдения. При этом обращает на себя внимание также более высокая концентрация всех фотосинтезирующих пигментов в листьях ячменя сорта “Владимир” по сравнению с сортом “Зазерский 85”.

Реакция растений ячменя в ответ на острое γ -облучение

Во втором вегетационном эксперименте на фоне хронического УФ-облучения ячменя сорта “Владимир” проводили дополнительное γ -облучение по достижении растений фазы выход в трубку.

Анализ полученных данных показал (табл. 7) статистически значимое дозозависимое увеличение ($p < 0.05$) содержания флавоноидов на 10 и 17% в группах 2-5 и 2-4 относительно контроля, соответственно. В группе 2-12 (на фоне хронического УФ-А-облучения) при дозе 4 Гр также отмечено статистически значимое ($p < 0.05$) увеличение содержания флавоноидов на 21% относительно контроля. При этом доза 2 Гр (группа 2-13)

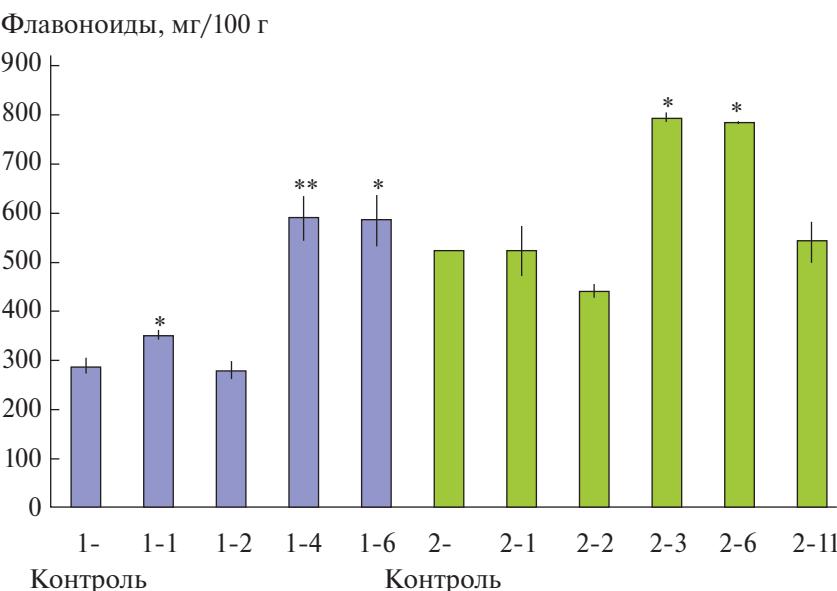


Рис. 3. Содержание флавоноидов в листьях ячменя при хроническом УФ облучении.

Примечание. Фиолетовым цветом обозначены данные для сорта ячменя “Зазерский 85”, зеленым цветом – для сорта ячменя “Владимир”. Статистически значимое отличие от контроля: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Fig. 3. Content of flavonoids in barley leaves under chronic UV-irradiation)

Note. The data for the barley variety “Zazerskiy 85” are shown in purple, and for the barley variety “Vladimir” in green. Statistically significant difference from the control: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Таблица 6. Содержание фотосинтезирующих пигментов в листьях двух сортов ячменя при влиянии хронического УФ-излучения

Table 6. Content of photosynthetic pigments in leaves of two varieties of barley under the influence of chronic UV-irradiation

Исследуемая группа	Хлорофилл <i>a</i> , мг/100 г	Хлорофилл <i>b</i> , мг/100 г	Каротиноиды, мг/100 г
1-Контроль	34 ± 1	14 ± 0.5	7 ± 0.2
1-1	26 ± 0.3***	10 ± 0.1**	6 ± 0.1**
1-2	31 ± 0.1**	12 ± 0.1*	6 ± 0.1*
1-4	17 ± 0.3***	7 ± 0.3***	5 ± 0.1***
1-6	25 ± 1***	10 ± 0.4**	6 ± 0.03**
2-Контроль	99 ± 5	43 ± 2	19 ± 1
2-1	69 ± 1*	30 ± 0.4*	14 ± 0.2*
2-2	100 ± 1	44 ± 0.3	20 ± 0.3
2-3	104 ± 1	38 ± 1	23 ± 0.04*
2-6	37 ± 5*	37 ± 2	24 ± 1*
2-11	97 ± 4	29 ± 4	23 ± 0.5

Примечание. Статистически значимое отличие от контроля:
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

также приводила к некоторому увеличению содержания флавоноидов. Напротив, на фоне хронического УФ-В-облучения, дополнительное γ -облучение приводило к статистически значимому ($p < 0.05$) снижению содержания флавоноидов в группах 2-17 и 2-16, 2-9, 2-15 на 54 и 65, 13, 47% относительно контроля соответственно.

При анализе данных по содержанию фотосинтезирующих пигментов (табл. 7), были отмечены статистически значимые ($p < 0.05$) отклонения в содержании хлорофилла *a* в отдельных группах. Но, как в случае с действием УФ, данные отклонения не согласуются ни с дозами, ни с видом облучения.

При воздействии на растения ячменя сорта «Владимир» на стадии выход в трубку γ -излучением в дозе 2 Гр, в отсутствии хронического УФ-облучения, наблюдалось статистически значимое ($p < 0.05$) повышение средней высоты растений на 8% относительно контроля (табл. 8). При этом сочетанное УФ-А- (16.2 кДж/м²) и γ -облучение (2 Гр) в группе 2-13 способствовало статистически значимому ($p < 0.05$) снижению средней высоты на 6% относительно контроля.

Таблица 7. Содержание флавоноидов и фотосинтезирующих пигментов в листьях ячменя сорта “Владимир” при остром γ -облучении и хроническом УФ-облучении в фазе выхода в трубку

Table 7. Content of flavonoids and photosynthetic pigments in leaves of barley variety “Vladimir” under acute γ -irradiation and chronic UV-irradiation in the booting phase

Экспериментальная группа (Гр)	Флавоноиды, мг/100г	Хлорофилл <i>a</i> , мг/100 г	Хлорофилл <i>b</i> , мг/100 г	Каротиноиды, мг/100 г
2-Контроль (0)	524 ± 1	99 ± 5	43 ± 2	19 ± 1
2-5 (2)	577 ± 1*	81 ± 6	36 ± 2	16 ± 1
2-4 (4)	614 ± 7*	89 ± 2*	35 ± 4	17 ± 1
2-1 (0)	524 ± 49	69 ± 1	30 ± 0.4	14 ± 0.2
2-8 (2)	521 ± 30	75 ± 1	33 ± 6	15 ± 2
2-7 (4)	588 ± 10	98 ± 1*	43 ± 0.3*	20 ± 0.3*
2-2 (0)	443 ± 14	100 ± 1	44 ± 0.3	20 ± 0.3
2-13 (2)	471 ± 6	72 ± 4*	32 ± 0.1*	14 ± 2.4
2-12 (4)	537 ± 0.1*	97 ± 2	43 ± 0.4	19 ± 0.4
2-3 (0)	796 ± 8	104 ± 1	23 ± 1	23 ± 0.1
2-17 (2)	361 ± 47*	98 ± 6	30 ± 1	23 ± 1
2-16 (4)	278 ± 56*	100 ± 2	36 ± 2	22 ± 2
2-6 (0)	786 ± 1	37 ± 5	37 ± 2	24 ± 1
2-10 (2)	791 ± 7	86 ± 4*	31 ± 2	20 ± 1
2-9 (4)	681 ± 4*	118 ± 2*	42 ± 1	26 ± 1
2-11 (0)	544 ± 42	97 ± 4	29 ± 4	23 ± 0.5
2-15 (2)	288 ± 34*	94 ± 0.1	34 ± 0.1	21 ± 0.4
2-14 (4)	540 ± 89	112 ± 2	41 ± 0.4	25 ± 0.4

Примечание. Группы без воздействия γ -излучения являются контрольными.

Статистически значимое отличие от контроля: * $p < 0.05$.

В то же время сочетанное УФ-А- (7.2 кДж/м²) и γ -облучение (2 Гр) в группе 2-13 способствовало статистически значимому ($p < 0.05$) повышению числа зерен в главном колосе на 36% относительно контроля. Добавление УФ-В в сочетании с γ -излучением (доза 4 Гр) в группе 2-16 привело уже к статистически значимому ($p < 0.05$) снижению числа зерен в главном колосе на 49%. При этом в группах 2-15 и 2-14 (сочетанное

Таблица 8. Морфологические параметры и структура урожая ячменя сорта “Владимир” в фазе полной спелости при остром γ - и хроническом УФ-облучении

Table 8. Morphological parameters and structure of the harvest of barley variety “Vladimir” in the firm-ripe stage under acute γ - and chronic UV-irradiation

Эксперименталь- ная группа (Гр)	Средняя высота, см	Число продуктивных стеблей, шт.	Число зерен главного колоса, шт.	Масса зерна главного колоса, г	Масса соломы, г
2-Контроль (0)	40.5 ± 0.8	1.1 ± 0.1	8.7 ± 0.6	0.4 ± 0.03	7.0 ± 0.1
2-5 (2)	43.7 ± 1.1*	1.3 ± 0.1	10.5 ± 0.9	0.4 ± 0.04	8.0 ± 0.3*
2-4 (4)	43.3 ± 1.3	1.1 ± 0.1	9.1 ± 0.9	0.4 ± 0.04	7.5 ± 0.1*
2-1 (0)	41.1 ± 1.5	1.1 ± 0.1	7.2 ± 0.8	0.2 ± 0.03	7.1 ± 0.2
2-8 (2)	42.0 ± 1.0	1.1 ± 0.1	6.6 ± 0.7	0.3 ± 0.03	7.9 ± 0.1*
2-7 (4)	40.8 ± 0.9	1.0 ± 0.1	5.7 ± 0.7	0.2 ± 0.03	7.9 ± 0.1*
2-2 (0)	45.5 ± 0.9	1.0 ± 0.1	5.9 ± 0.8	0.2 ± 0.03	7.9 ± 0.2
2-13 (2)	42.6 ± 1.0*	1.0 ± 0.1	8.0 ± 0.6*	0.3 ± 0.02	7.9 ± 0.04
2-12 (4)	43.7 ± 0.8	0.7 ± 0.1	4.4 ± 0.9	0.2 ± 0.03	8.4 ± 0.2
2-3 (0)	49.9 ± 1.1	0.8 ± 0.1	6.1 ± 1.1	0.3 ± 0.05	9.0 ± 0.4
2-17 (2)	48.2 ± 1.3	0.8 ± 0.1	5.9 ± 0.8	0.2 ± 0.05	9.4 ± 0.4
2-16 (4)	48.5 ± 1.3	0.6 ± 0.1	3.1 ± 0.8*	0.2 ± 0.03	10.4 ± 0.1*
2-6 (0)	43.6 ± 1.1	0.8 ± 0.1	5.8 ± 0.7	0.2 ± 0.03	8.0 ± 0.1
2-10 (2)	43.6 ± 1.3	0.8 ± 0.1	5.2 ± 1.0	0.2 ± 0.04	8.0 ± 0.2
2-9 (4)	43.6 ± 1.4	0.8 ± 0.1	5.6 ± 1.1	0.2 ± 0.04	8.0 ± 0.2
2-11 (0)	43.6 ± 2.9	0.8 ± 0.1	5.8 ± 0.6	0.2 ± 0.01	8.0 ± 0.02
2-15 (2)	42.1 ± 1.0	0	0	0	7.2 ± 0.1*
2-14 (4)	38.3 ± 2.3	0	0	0	6.1 ± 0.02*

Примечание. Группы без воздействия γ -излучения являются контрольными.

Статистически значимое отличие от контроля: * $p < 0.05$.

УФ-А-, УФ-В- и γ -облучение) наблюдалось полное отсутствие продуктивных стеблей и урожая зерна с главного колоса.

При УФ-А-облучении в двух исследуемых дозах и УФ-В-облучении масса соломы в группах 2-5 и 2-4, 2-8 и 2-7, 2-16 статистически значимо ($p < 0.05$) увеличивалась на 14 и 7, на 11, 16% в отличие от контроля соответственно. В то же время при сочетанном УФ-А-, УФ-В- и γ -облучении в группах 2-15 и 2-14 наблюдалось статистически значимое ($p < 0.05$) снижение массы соломы на 10 и 24% относительно контроля, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщая результаты экспериментов можно отметить, что для ячменя сорта “Зазерский 85” при хроническом УФ-В-облучении суточная доза свыше 9 кДж/ m^2 оказалась летальной. В то же время сочетанное действие хронического УФ-А-облучения в суточной дозе 45 кДж/ m^2 ослабляло данный эффект, отдельные растения ячменя были способны дать урожай зерна. В целом, хроническое УФ-А-облучение растений ячменя при суточной дозе до 36 кДж/ m^2 стимулировало нарастание биомассы растений, одновременно угнетая генеративную функцию, что приводило

к уменьшению урожайности. Сочетанное действие хронического УФ-В- и УФ-А-облучения при суточных дозах 9 и 45 кДж/м² соответственно снизило массу зерна на 70%, а массу 1000 зерен на 57% относительно контроля.

Сорт “Владимир” показал принципиально другие реакции в ответ на хроническое УФ-В- и УФ-А-облучение. Хроническое УФ-В-облучение в суточной дозе 9 кДж/м² привело не к снижению, а к увеличению общей биомассы растений. При этом сочетанное возрастание дозы УФ-А-облучения снижало данный эффект.

Негативное воздействие УФ-В-излучения на порядок существеннее, чем УФ-А, что соответствует спектру действия Колдвела и Флинта [17], однако при их совместном действии эффект оказывается значительно ниже, хотя эффективная доза, рассчитанная по спектру действия, была бы выше, суммируя воздействие УФ-В- и УФ-А-излучения. Возможно, данный парадокс возникает из-за энергетического подхода к определению спектра действия ультрафиолета. Если рассматривать не энергию, а количество фотонов в общем потоке, то понятно, что при добавлении значительной доли УФ-А-излучения к УФ-В, удельное количество высокоэнергетических фотонов УФ-В значительно падает, что может снижать вероятность их попадания на акцепторы и, соответственно, снижать уровень негативного воздействия.

Увеличение концентрации флавоноидов в листьях ячменя было выявлено при хроническом УФ-В-облучении для обоих сортов ячменя. При этом в сочетании с хроническим УФ-А-облучением эффект был тем менее выражен, чем выше была доза УФ-А. Различная устойчивость сортов к действию хронического УФ-В-облучения может быть вызвана более высоким уровнем содержания флавоноидов для сорта “Владимир” по сравнению с сортом “Зазерский 85”.

Воздействие УФ-В-излучения на растительные организмы способно индуцировать биосинтез фенилпропаноидов и флавоноидов, которые поглощают УФ-излучение. В эпидермисе листьев фенольные соединения уменьшают окислительное повреждение и защищают фотосинтетический аппарат, препятствуя проникновению УФ-В-излучения во внутренние фотосинтетические слои. Фенольные соединения и флавоноиды в меньшей степени подвергаются катаболическим превращениям и, поэтому, дольше сохраняют информацию о воздействии стресса

на растительный организм [18]. Количество содержание фотосинтетических пигментов может являться одним из индикаторов влияния стрессового фактора и показывает адаптацию растений, так как фотосинтетический аппарат достаточно чувствителен к воздействиям излучения солнечного спектра, в частности к УФ-излучению [19]. Снижение интенсивности фотосинтеза под воздействием УФ-В-излучения (наряду с другими влияющими факторами) связывают с уменьшением содержания фотосинтетических пигментов [20]. Такие пигменты как каротиноиды обеспечивают защиту компонентов растительной клетки от влияния избыточного УФ-излучения, преобразовывая его энергию в видимый свет, что проявляется в явлении флуоресценции [21].

Значимое снижение содержания хлорофиллов и каротиноидов в листьях ячменя при хроническом УФ-облучении отмечено только для сорта “Зазерский 85”. При сочетанном действии УФ-А- и УФ-В-облучения можно отметить, что дополнительное УФ-А-облучение частично нивелировало негативное влияние УФ-В на содержание фотосинтетических пигментов в листьях ячменя. При этом обращает на себя внимание также более высокая концентрация всех фотосинтезирующих пигментов в листьях ячменя сорта «Владимир» по сравнению с сортом “Зазерский 85”.

УФ-В-излучение способно вызывать два противоположных стресса в метаболизме растений, что тесно связано с дозой облучения [22]. В частности, облучение растений УФ-В в умеренной дозе может привести к обратимому и эластичному эустрессу (гормезису), который способствует активации вторичных метаболитов защиты растений. Когда воздействие превышает допустимое влияние, растения подвергаются необратимому и пластичному дистрессу, который приводит к метаболическому повреждению или гибели растительных клеток/тканей в экстремальных случаях. Например, в исследовании Jiao et al. [23] была выявлена оптимальная доза УФ-В-излучения – 108 кДж/м², которая оказалась способна поддерживать баланс между эустрессом и дистрессом в культурах корневых волосков лекарственного растения вайды красильной для максимального накопления флавоноидов.

γ-Облучение в дозах 2 и 4 Гр также вызывает дозозависимое увеличение содержания флавоноидов в листьях ячменя. Однако, на фоне хронического УФ-В-облучения, дополнительное γ-об-

лучение приводило к статистически значимому ($p < 0.05$) снижению содержания флавоноидов.

При облучении растений ячменя сорта “Владимир” на стадии выход в трубку γ -излучением в дозах 2 и 4 Гр наблюдалась небольшая стимуляция роста биомассы ячменя, этот эффект сохранялся и при низких уровнях хронического УФ-А-облучения. На фоне хронического УФ-В-облучения эффект стимуляции γ -излучением отсутствовал. При этом наблюдались изменения в структуре урожая, а при хроническом УФ-облучении в дозах 9.0 и 23.4 кДж/м² для УФ-В и УФ-А, соответственно, отмечена полная продуктивная гибель растений.

Биологические эффекты γ -излучения в основном обусловлены образованием свободных радикалов посредством гидролиза воды, что может привести к расширению тилакоидных мембран, изменению фотосинтеза, модуляции антиоксидантной системы, накоплению фенольных соединений и фотосинтезирующих пигментов [24]. В работе Hussein [25] было обнаружено накопление общих флавоноидов у ячменя, схожие результаты наблюдались в работе Hanafy и Akladious [26]. В листьях растений пажитника γ -излучение было обнаружено накопление свободных радикалов, которые могут действовать как сигналы стрессора, способствующие синтезу флавоноидных соединений с высокими антиоксидантными свойствами.

Более того, биосинтез флавоноидов на растении может быть связан с их антиоксидантной и защитной ролью в росте и развитии растений. Однако в нашем исследовании не наблюдалось существенных изменений в накоплении, как флавоноидов, так и фотосинтезирующих пигментов в листьях ячменя ярового сорта “Владимир” при γ -облучении растений на фазе выхода в трубку. Также не выявлено существенных изменений в морфологических показателях и урожайности. Увеличение содержания флавоноидов, снижение или полная потеря урожайности у сорта “Владимир” наблюдались при сочетанном влиянии всех типов облучения. Мы предполагаем, что существенный вклад в потерю урожая зерна внесло хроническое УФ-В-облучение в сочетании с максимальной дозой УФ-А-излучения. При этом растения уже находились в фазе дистресса, и дополнительное, незначительное само по себе для данного сорта, γ -облучение в дозах 2 и 4 Гр вызвало необратимые изменения, приведшие к генеративной гибели растений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что два сорта ячменя ярового “Зазерский 85” и “Владимир” различаются в чувствительности к хроническому УФ-В-облучению и, возможно, данные различия определяются сортовыми особенностями в накоплении флавоноидов. При прогнозах негативного влияния УФ-В-излучения на растения необходимо учитывать и существующий уровень УФ-А-излучения, поскольку их действие не аддитивно. Стимуляция роста биомассы при хроническом УФ-облучении может сопровождаться угнетением урожайности растений. Реакция растений ячменя на γ -облучение может существенно зависеть от уровня УФ-(A+B)-излучения. В целом дозозависимое влияние хронического УФ- и γ -облучения можно рассматривать как переход от аустресса к дистрессу и его необратимому срыву. Данные настоящего исследования могут быть актуальны для программ по выведению новых сортов ячменя ярового, устойчивого к повышенным уровням солнечного УФ-излучения.

Источники финансирования: работа выполнена без целевого финансирования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Caldwell M.M. Solar UV irradiation and the growth and development of higher plants. *Photophysiology*. 1971;6:131–177.
2. Небывалая убыль стратосферного озона в Арктике весной 2011 года. *World Meteorology Organization. Press release*. ВМО-№ 912. Женева. 5 апреля 2011. [Nebyvalaya ubyl' stratosfernogo ozona v Arktike vesnoj 2011 goda. *World Meteorology Organization. Press release*. VMO-№ 912. Zheneva. 5 aprelya 2011. (In Russ.)]
3. Zuev V.V., Zueva N.E., Korotkova E.M. The comparative analysis of observational series of total ozone content and UV-B radiation in boreal forest zones. *Atmospheric and Oceanic Optics*. 2016;29(1):67–72. <https://doi.org/10.1134/s1024856016010152>.
4. Jansen M., Gaba V., Greenberg B. Higher plants and UV-B radiation: balancing damage, repair and acclimation. *Trends Plant Sci*. 1998;3:131–135. [https://doi.org/10.1016/s1360-1385\(98\)01215-1](https://doi.org/10.1016/s1360-1385(98)01215-1).
5. Kim D.Y., Hong M.J., Park C.S., Seo Y.W. The effects of chronic radiation of gamma ray on protein expression and oxidative stress in *Brachypodium distachyon*. *Int. J. Radiat. Biol.* 2015;91(5):407–19. <http://dx.doi.org/10.3109/09553002.2015.1012307>

6. Wi S.G., Chung B.Y., Kim J-H. et al. Ultrastructural changes of cell organelles in *Arabidopsis* stems after gamma irradiation. *J. Plant. Biol.* 2005;48:195–200. <https://doi.org/10.1007/bf03030408>.
7. Kim J.-H., Lee M.H., Moon Y.R. et al. Characterization of metabolic disturbances closely linked to the delayed senescence of *Arabidopsis* leaves after γ irradiation. *Environ. Exp. Bot.* 2009;67(2):363–371. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2009.07.001>
8. Abdel-Hady M., Okasha E., Soliman S., Talaat M. Effect of gamma radiation and gibberellic acid on germination and alkaloid production in *Atropa belladonna* L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008;32(3):401–405.
9. Borzouei A., Kafi M., Khazaei H. et al. Effects of gamma radiation on germination and physiological aspects of wheat (*Triticum aestivum* L.) seedlings. *Pak. J. Bot.* 2010; 42(4):2281–2290.
10. Shah T.M., Mirza J.I., Haq M.A., Atta B.M. Induced genetic variability in chickpea (*Cicer arietinum* L.) II. Comparative mutagenic effectiveness and efficiency of physical and chemical mutagens. *Pak. J. Bot.* 2008;40(2):605–613.
11. Гринберг М.А., Громова Е.Н., Гудков С.В., Воденеев В.А. Влияние хронического облучения в малых дозах на электрогенез и фотосинтетическую активность проростков гороха. *Экол. биофизика.* 2018;3(3):680–685. [Grinberg M.A., Gromova E.N., Gudkov S.V., Vodeneev V.A. Vliyanie hronicheskogo oblucheniya v malyh dozah na elektrogenez i fotosinteticheskuyu aktivnost' prorostkov goroha. *Ekologicheskaya biofizika.* 2018; 3(3): 680–685. (In Russ.).]
12. Vanhoudt N., Horemans N., Wannijn J. et al. Primary stress responses in *Arabidopsis thaliana* exposed to gamma radiation. *J. Environ. Radioact.* 2013;129:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2013.11.011>.
13. Biermans G., Horemans N., Vanhoudt N. et al. Biological effects of α -radiation exposure by 241Am in *Arabidopsis thaliana* seedlings are determined both by dose rate and 241Am distribution. *J. Environ. Radioact.* 2015;149:51–63. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2015.07.007>.
14. Van Hoeck A., Horemans N., Nauts R. et al. Lemma minor plants chronically exposed to ionising radiation: RNA-seq analysis indicates a dose rate dependent shift from acclimation to survival strategies. *Plant Science.* 2017;257:84–95. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2017.01.010>.
15. Lichtenhaler H.K., Wellburn A.R. Determinations of total carotenoids and chlorophylls a and b of leaf extracts in different solvents. *Biochemical Society of Transaction.* 1983;11:591–592. <https://doi.org/10.1042/bst0110591>.
16. Tevini M., Iwanzik W., Thoma U. Some effects of enhanced UV-B irradiation on the growth and composition of plants. *Planta.* 1981;153(4):388–394. <https://doi.org/10.1007/bf00384258>.
17. Caldwell M.M., Ballare C.L., Bornman J.F. et al. Terrestrial ecosystems increased solar radiation and interactions with other climatic factors. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2003; 2: 29–38. <https://doi.org/10.1039/b211159b>
18. Храмова Е.П., Тарасов О.В., Крылова Е.И. Влияние радиационного фактора на изменчивость биохимических показателей на примере растений *Pentaphylloides Fruticosa* (L.) O. Schwarz. *Растительный мир Азиатской России.* 2009;4(2):72–78. [Hramova E.P., Tarasov O.V., Krylova E.I. Vliyanie radiacionnogo faktora na izmenchivost' biohimicheskikh pokazatelej na primere rastenij *Pentaphylloides Fruticosa* (L.) O. Schwarz. *Rastitel'nyj mir Aziatkoj Rossii.* 2009; 4(2): 72–78. (In Russ.).]
19. Карпова Е. А., Фершалова Т. Д. Динамика содержания пигментов в листьях *Begonia grandis Dryander subsp. grandis* при интродукции в Западной Сибири (г. Новосибирск). *Вестн. Томск. гос. ун-та. Биология.* 2016;33(1):140–158. [Karpova E.A., Fershalaeva TD. Dynamics of leaf pigments content of *Begonia grandis Dryander subsp. grandis* introduced in West Siberia (Novosibirsk). *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya.* 2016;(33(1)):140–158. (In Russ.).] <http://dx.doi.org/10.17223/19988591/33/9>.
20. Duarte G.T., Volkova P.Y., Geras'kin S.A. The response profile to chronic radiation exposure based on the transcriptome analysis of Scots pine from Chernobyl affected zone. *Environ. Poll.* 2019;250:618–626. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.064>.
21. Джрафоров Э.С., Годжаева Г.А., Джрафарлы А.К., Оруджева Дж.Р. Изменение содержания отдельных элементов антиоксидантной системы защиты *Alhagi Pseudalhagi* (Bieb.) в условиях хронического гамма-облучения. *Bonp. radiaц. bezopasnosti.* 2013;71(3):12–24. [Dzhafarov E.S., Godzhaeva G.A., Dzhafarly A.K., Orudzheva Dzh.R. Izmenenie soderzhaniya otdel'nyh elementov antioksidantnoj sistemy zashchity Alhagi Pseudalhagi (Bieb.) v usloviyah hronicheskogo gamma-oblucheniya. *Voprosy radiacionnoj bezopasnosti.* 2013;71(3):12–24. (In Russ.).]
22. Hideg É., Jansen M.A., Strid Å. UV-B exposure, ROS, and stress: inseparable companions or loosely linked associates? *Trends Plant Sci.* 2013;18:107–115. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2012.09.003>.
23. Jiao J., Gai Q.Y., Yao L.P. et al. Ultraviolet radiation for flavonoid augmentation in *Isatis tinctoria* L. hairy root cultures mediated by oxidative stress and biosynthetic gene expression. *Industrial Crops and Products.* 2018;118:347–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.03.046>
24. Geng X., Zhang Y., Wang L., Yang X. Pretreatment with high-dose gamma irradiation on seeds enhances the tolerance of sweet osmanthus seedlings to salinity stress. *Forests.* 2019;10(5):406. <https://doi.org/10.3390/f10050406>.

25. Hussein H.A.A. Influence of radio-grain priming on growth, antioxidant capacity, and yield of barley plants. *Biotechnol. Rep.* [Internet]. 2022 Jun;34:e00724. <http://dx.doi.org/10.1016/j.btre.2022.e00724>
26. Hanafy R.S., Akladious S.A. Physiological and molecular studies on the effect of gamma radiation in fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) plants. *J. Gen. Eng. Biotechnol.* 2018;16(2):683–692. <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2018.02.012>.

Response of Spring Barley to UV and γ -Irradiation

O. A. Guseva*, P. N. Tsygintsev, A. N. Pavlov

Russian Institute of Radiobiology and Agroecology of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Obninsk, Russian Federation

*E-mail: gusevaoks65@yandex.ru

In two vegetation experiments on barley plants, the effect of separate and combined UV-B, UV-A and γ -irradiation in different doses was studied for the varieties “Zazersky 85” and “Vladimir”. The plants were assessed for flavonoid content, photosynthetic pigments, morphology parameters and yield. The daily dose of chronic UV-B-irradiation was 9 kJ/m², chronic UV-A – from 7.2 to 72 kJ/m², single γ -irradiation 2 and 4 Gy. It has been shown that spring barley varieties “Zazersky 85” and “Vladimir” differ in their sensitivity to chronic UV-B irradiation. When predicting the negative impact of UV-B radiation on plants, it is necessary to take into account the existing level of UVA radiation, since their effect is not additive. Stimulation of biomass growth under chronic UV irradiation may be accompanied by suppression of plant productivity. The response of barley plants to γ -irradiation can be significantly dependent on the level of UV-(A+B) radiation. In general, the dose-dependent effect of chronic UV and γ -irradiation can be considered as a transition from austress to distress and its irreversible disruption. The data from this study may be relevant for programs to develop new varieties of spring barley that are resistant to elevated levels of solar UV radiation.

Keywords: ultraviolet radiation, γ -radiation, barley, grain yield, biomass, flavonoids, chlorophylls

ИНФОРМАЦИИ ОБ АВТОРАХ

Гусева Оксана Александровна (Guseva Oksana Alexandrovna), <https://orcid.org/0000-0002-8814-6324>, Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Обнинск, Россия (Russian Institute of Radiobiology and Agroecology of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Obninsk, Russian Federation); e-mail: gusevaoks65@yandex.ru. Вклад в подготовку публикации: проведение экспериментов; анализ полученных результатов, написание текста статьи.

Цыгинцев Павел Николаевич (Tsygintsev Pavel Nikolaevich), <https://orcid.org/0000-0003-0214-7447>, Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии Национального

исследовательского центра “Курчатовский институт”, Обнинск, Россия (Russian Institute of Radiobiology and Agroecology of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Obninsk, Russian Federation); e-mail: paul-gomel@mail.ru. Вклад в подготовку публикации: проведение экспериментов; анализ полученных результатов, написание текста статьи.

Павлов Александр Николаевич (Pavlov Alexander Nikolaevich) <https://orcid.org/0000-0001-7714-2419>, Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Обнинск, Россия (Russian Institute of Radiobiology and Agroecology of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Obninsk, Russian Federation); e-mail: 49434@mail.ru. Вклад в подготовку публикации: проведение γ -облучения и анализ доз γ -облучения.

РЕКОНСТРУКЦИЯ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ПРЕСНОВОДНЫХ ОРГАНИЗМОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ЗАГРЯЗНЕНИЮ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ХИМКОМБИНАТЕ “МАЯК”

© 2024 г. С. В. Фесенко*

Всероссийский научно-исследовательский институт Национального исследовательского центра
“Курчатовский институт”, Обнинск, Россия

*E-mail: Corwin_17F@mail.ru

Поступила в редакцию 21.09.2023 г.

После доработки 13.03.2024 г.

Принята к публикации 11.09.2024 г.

Представлены математическая модель миграции радионуклидов в пресноводных водоемах и комплекс дозиметрических моделей для оценки доз облучения гидробионтов (фитопланктон, зоопланктон, зообентос и рыба). Приведены результаты реконструкции доз облучения водных организмов, обитающих в замкнутом пресноводном водоеме Урускуль, находящемся в ближней зоне Кыштымской аварии. Оценен вклад различных радионуклидов, а также внутреннего и внешнего облучения в формирование дозовых нагрузок в течение 50 лет после поступления радионуклидов в водоем.

Ключевые слова: непроточный пресноводный водоем, доза, радионуклид, математическое моделирование, водные организмы

DOI: 10.31857/S0869803124060087, END: NCPUCQ

В течение многих десятилетий научные основы радиационной защиты биоты базировались на постулате, первоначально сформулированном в Публикации 26 МКРЗ [1] и с небольшими изменениями воспроизведенном в Публикации 60 МКРЗ [2]: “Комиссия полагает, что нормативы, обеспечивающие защиту человека, должны гарантировать отсутствие риска для других видов биоты. В некоторых случаях допускается поражение отдельных особей (за исключением человека), однако степень этого поражения не должна приводить к нарушению функционирования видов или разбалансировке межвидовых отношений”.

В то же время отсутствие в современной системе радиационной защиты обоснованных критериев охраны от воздействия ионизирующих излучений биоты делает невозможным ответ на вопрос: адекватно ли защищены биологические виды в радиологических ситуациях, когда в окружающей среде человек отсутствует. К таким ситуациям относятся места захоронения радиоактивных отходов в морях и океанах, глубинные геологические формации, территории, загрязненные после радиационных аварий (головная часть Восточно-Уральского радиоак-

тивного следа и зона отчуждения после аварии на Чернобыльской АЭС), где население отселено, а живые организмы подвергаются длительному радиационному воздействию [3–6].

В последние десятилетия активные усилия по заполнению этого концептуального пробела в системе радиационной защиты окружающей среды предприняты Международным союзом радиоэкологии [7–8]. Определенные изменения в подходах к радиационной защите биоты отмечены и в действиях МКРЗ, которой подготовлена Публикация 91 “Методология оценки влияния ионизирующей радиации на биоту” [9]. В МКРЗ была создана рабочая группа, задачами которой являлось обоснование репрезентативного набора критических видов и показателей для оценки радиационных эффектов, разработка упрощенных дозиметрических моделей и рекомендаций по их применению [10]. Наблюдается изменение и в позиции МАГАТЭ, в последние годы также указывающего на важность более взвешенного подхода к проблеме радиационной защиты биоты [11].

Требования и рекомендации по защите биоты уже существуют во многих странах. Например,

в Англии и Уэльсе требование к оценке антропогенного воздействия на биоту включает среди других стрессоров ионизирующее излучение [12]. В США рекомендации по защите биоты содержатся в директивах министерства энергетики (USDOE) [13]. Для обеспечения этих требований был разработан ряд моделей и подходов, специально предназначенных для оценки воздействия ионизирующих излучений на биоту. Некоторые страны (например, Канада, Финляндия, Англия и Уэльс, США) в настоящее время используют их в рамках национальных нормативных документов для существующих и проектируемых ядерных и других объектов, которые могут выбрасывать радиоактивность в окружающую среду. Определенные усилия в этой области предпринимаются и в Российской Федерации [3].

Внедрение этого подхода было тесно связано с необходимостью разработки соответствующего инструментария, включая дозиметрические модели для оценки облучения природных организмов [14–16]. Соответствующие модели активно разрабатываются МКРЗ и используются на практике во многих странах [14]. В этой связи можно упомянуть программный комплекс ERICA Tool [17], а также модели RESRAD–BIOTA, созданные под патронажем USDOE [13]. В то же время дозиметрические модели, существующие в этой области, носят консервативный характер и рассматривают только стационарную ситуацию, т.е. ситуацию, когда концентрации радионуклидов в природных объектах и окружающей среде находятся в равновесии. Эти модели предназначены для целей регулирования поступления радионуклидов в окружающую среду и их использование для анализа доз облучения в природных условиях носит ограниченный характер.

Особенно остро встают радиоэкологические проблемы при нарушении технологически нормальных процессов на предприятиях ядерно-энергетического комплекса и, в первую очередь, при авариях с выбросом радиоактивных веществ в окружающую среду. Однако применение отмеченных выше моделей для оценок доз облучения биоты после аварии на АЭС Фукусима 1 показало их ограниченность для оценки последствий аварийных выбросов, а полученные результаты страдали необоснованным консерватизмом [18].

В России разработка подходов к защите природной среды, и создание соответствующего инструментария началась с начала 60-х годов

прошлого века в зоне аварии на химкомбинате “Маяк” в 1957 г. при активной поддержке и участии академика РАН Р.М. Алексахина [19, 20].

Авария на химкомбинате “Маяк” на Южном Урале, которую по имени ближайшего города часто называют Кыштымской, была первой крупной радиационной аварией. Крупномасштабное загрязнение окружающей среды в регионе аварии позволило организовать уникальные радиоэкологические исследования, а сам регион можно по праву назвать колыбелью российской радиоэкологии. Особое внимание уделялось непроточным пресноводным водоемам, которые являются естественными накопителями радионуклидов, поступающих со всей площади водосбора [20–24].

К сожалению, публикация результатов многих исследований, выполненных в этом регионе в течение длительного времени, была ограничена, и только после 1990-х годов результаты работ, выполненных на Южном Урале, стали объектом многочисленных публикаций. В настоящей статье представлены математическая модель миграции радионуклидов в пресноводном водоеме и комплекс дозиметрических моделей для расчета доз облучения пресноводных организмов, позволяющих реконструировать дозы облучения водных организмов, подвергшихся наиболее существенному радиационному воздействию после аварии. Предполагается, что оценка долговременного воздействия радиационного фактора на экосистему этого водоема будет представлена в следующей публикации.

Несмотря на то, что большая часть представленных результатов была получена в период с 1978 по 1982 г., они до настоящего времени не имеют аналогов и обладают научной значимостью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Озеро Уруськуль

Наибольшему загрязнению после аварии на химкомбинате Маяк подверглось непроточное мелководное оз. Уруськуль, находящееся на расстоянии примерно 12 км от точки выброса [22]. Водоем подвергся загрязнению 29 сентября 1957 г., при этом абсолютные количества радионуклидов, поступивших в водоем, составили: 1.33×10^{14} , 9.55×10^{13} , 4.51×10^{12} , 2.15×10^{12} и 1.72×10^{15} Бк для радионуклидов ^{90}Sr , ^{106}Ru , ^{125}Sb , ^{137}Cs и ^{144}Ce соответственно [22, 23].

С 1977 по 1983 г. нами проводилось регулярное обследование водоема. Пробы воды и донных отложений отбирали на 18 станциях (36 проб), равномерно покрывающих поверхность водоема. С целью уточнения распределения концентрации радионуклидов по глубине водоема в июле 1982 г. были отобраны пробы воды на глубине 0,5, 1,5 и 2,5 м. Данные по концентрациям ^{137}Cs в пробах приведены в табл. 1.

Таблица 1. Распределение концентрации ^{137}Cs по акватории и глубине озера Урускуль, Бк/л

Table 1. Distribution of ^{137}Cs concentrations in the water of Uruskul lake, Bq/l

Номер станции	Глубина отбора, м		
	0,5	1,5	2,5
1	$0,74 \pm 0,11$	$0,83 \pm 0,11$	$0,72 \pm 0,2$
2	$0,89 \pm 0,15$	$0,76 \pm 0,07$	$0,93 \pm 0,11$
3	$0,93 \pm 0,11$	$0,89 \pm 0,19$	$0,89 \pm 0,08$

Полученные данные позволили сделать вывод, что распределение радионуклидов как по акватории, так и по глубине слоя воды достаточно гомогенно, что позволило использовать точечную модель для описания миграции радионуклидов в водоеме.

Для оценки скорости детритообразования на дно водоема в точках, соответствующих средней глубине, были установлены три емкости площадью 1 м², накапливающие детрит в течение 3 лет. Рассчитанное по объему детрита, поступающего в емкости, значение скорости прироста донных отложений составило $0,24 \pm 0,04$ см/год. По отношению концентрации ^{90}Sr и ^{137}Cs в детрите и воде были определены значения коэффициентов распределения между твердой и жидкой фазами в водоеме, которые составили 225 ± 40 и 700 ± 50 см³/г, для ^{90}Sr и ^{137}Cs соответственно. Также на протяжении 3 лет проводился ежегодный отбор проб донных отложений. Отбор проб донных отложений проводился с помощью трубки ГОИНа ТГ-1.5

Активность ^{137}Cs в пробах определяли методом гамма-спектрометрии с использованием GeHP-детектора и многоканального анализатора; погрешность измерений составляла $\pm 15\%$. Активность ^{90}Sr определяли путем радиохимического выделения и последующим измерением образца радиометрическим методом.

Модель миграции радионуклидов в непроточном водоеме

При изучении процесса перехода радионуклидов из воды в донные отложения выделяют два основных механизма: биогенный и хемогенный [25]. Биогенный путь миграции — поглощение радионуклидов гидробионтами, которые способствуют переносу радионуклидов в донные отложения в результате физиологических процессов.

Хемогенный путь миграции происходит в трех направлениях: первое — сорбция радионуклидов на взвесях неорганического происхождения с последующим оседанием на дно водоема и сорбция радионуклидов непосредственно донными отложениями. Второе — со-осаждение радионуклидов с кристаллизующимся карбонатом Ca (наиболее свойственно для ^{90}Sr). Третье направление — сорбционное поглощение радионуклидов коагулирующими гелями гидроокисей железа, марганца или алюминия. Преобладание того или иного механизма определяется физико-химическими условиями окружающей среды [26–28]. Но, в любом случае, нельзя не учитывать ионный обмен и молекулярную сорбцию на границе воды и донных отложений, поскольку указанные процессы протекают в водоемах в широких масштабах и характерны для всех химических элементов [27, 28]. Основным направлением миграции радионуклидов в водоемах является переход микропримеси из воды в донные отложения. В то же время, при определенных условиях, этот процесс является обратимым, и особое значение это имеет для мобильных радионуклидов, таких как ^{90}Sr . Вследствие роста слоя донных отложений наиболее насыщенный радионуклидами слой экранируется оседающими менее загрязненными осадками. При этом диффузия из этого слоя будет идти как в нижележащие слои, так и в верхние, что приведет к замедлению самоочищения воды в течение длительного времени.

При прогнозировании миграции радионуклидов в пресноводном водоеме предполагалось, что радионуклиды распределены равномерно, как по площади, так и по глубине водоема. Несмотря на это, доза внешнего облучения может существенно зависеть от того, на какой глубине они обитают. Фито и зоопланктон обычно занимают верхние слои воды. Однако даже в случае фитопланктона существуют виды (например, *Navicula sp.* или *Pinnularia sp.*), которые располагаются на краю фотической зоны. Вследствие этого для расчета мощности дозы внешнего облучения, водоем по профилю был разделен на четыре зоны (рис. 1).

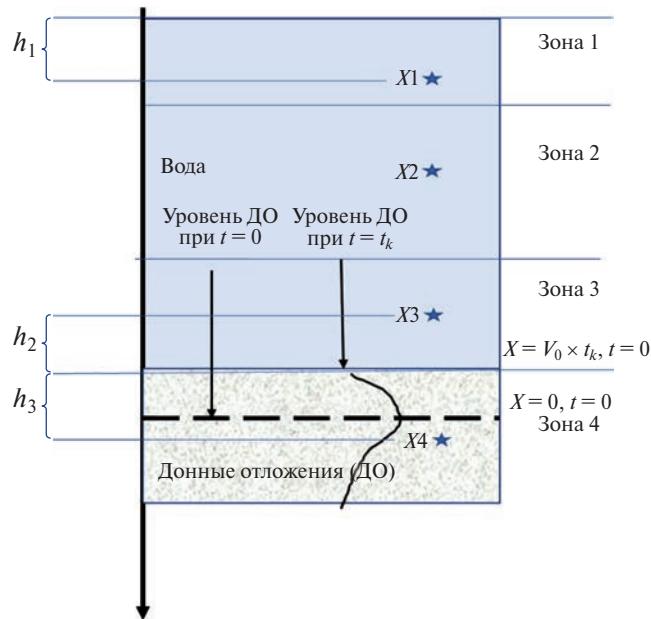


Рис. 1. К построению математической модели миграции. Точка “0” находится на границе воды и донных отложений в момент поступления радионуклидов в водоем.

Fig. 1. To construction of the mathematical model of migration. Point “0” is at the boundary of water and bottom sediments at the moment of radionuclides entering the water body.

Используя данное представление, изменение концентрации радионуклидов в воде, в случае одноразового поступления их в водоем, можно представить в виде:

$$\frac{\partial C_1(t)}{\partial t} = \frac{D}{L} \frac{\partial C_2(z,t)}{\partial z} - \frac{V_0 \rho K_p}{L} C_1(t) - \lambda C_1(t), \quad (1)$$

где переменная $z = -V_0 t$, $t > 0$, $C_1(t)$ – концентрация радионуклидов в воде, $\text{Бк}/\text{см}^3$; $C_2(z,t)$ – их концентрация в донных отложениях на глубине z в момент времени t , $\text{Бк}/\text{см}^3$; D – эффективный коэффициент диффузии радионуклидов в донных отложениях, $\text{см}^2/\text{год}$; L – средняя глубина водоема, дм ; V_0 – скорость прироста слоя донных отложений в результате процесса детритообразования, $\text{см}/\text{год}$; K_p – коэффициент распределения радионуклидов между твердой и жидкокой фазами в водоеме ($\text{см}^3/\text{г}$); ρ – плотность воды ($\text{г}/\text{см}^3$); λ – постоянная радиоактивного распада ($1/\text{год}$). Система координат выбрана в соответствии с рис. 1.

Первый член в правой части выражения (1) описывает процессы динамического обмена на границе слоя донных отложений и воды, второй – вынос радионуклидов в результате процесса детритообразования, третий – радиоактивный распад.

Отмирающая биомасса и оседающие взвеси формируют прирост слоя донных отложений, причем, концентрация радионуклидов в образующемся слое в результате процесса разложения может отличаться от той, которая была в живых организмах, и будет равна $C_1(t) K_p$. Делая допущение о том, что скорость прироста донных отложений одинакова во времени и равна V_0 [$\text{см}/\text{год}$], а миграцию радионуклидов в донных отложениях можно описать в рамках диффузионных моделей с помощью постоянного эффективного коэффициента диффузии D , пространственно-временное распределение радионуклидов в донных отложениях представляет собой решение дифференциального уравнения:

$$\frac{\partial C_2(z,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C_2(z,t)}{\partial z^2} - \lambda \cdot C_2(z,t), \quad (2)$$

где, $t > 0$, $-V_0 t < z < \infty$.

Уравнения (1) и (2) должны быть решены при следующих начальных и краевых условиях:

$$\begin{aligned} C_1(t) &= C_0 \quad \text{при } t = 0, \\ C_2(z,t) &= 0 \quad \text{при } t = 0, z > 0, \\ C_2(z,t) &= K_p C_1(t) \quad \text{при } t > 0, z = -V_0 t, \\ C_2(z,t) &= 0 \quad \text{при } t > 0, z \rightarrow +\infty, \\ \frac{\partial C_2(z,t)}{\partial t} &= 0 \quad \text{при } t > 0, z \rightarrow +\infty, \end{aligned} \quad (3)$$

где C_0 – начальная концентрация радионуклидов в воде.

Решение системы дифференциальных уравнений (1), (2) с начальными и граничными условиями (3) имеет вид:

$$C_1(t) = \frac{C_0 \exp(-\gamma t)}{\chi_1 - \chi_2} \left[\chi_1 F(\chi_1 \sqrt{t}) + \chi_2 F(\chi_2 \sqrt{t}) \right], \quad (4)$$

$$C_2(z,t) = \frac{C_0 K_p \exp\left(-\lambda t - \frac{z^2}{4Dt}\right)}{\chi_1 - \chi_2} \left[\chi_1 F\left(\frac{z + V_0 t}{2\sqrt{Dt}} + \chi_1 \sqrt{t}\right) + \chi_2 F\left(\frac{z + V_0 t}{2\sqrt{Dt}} + \chi_2 \sqrt{t}\right) \right], \quad (5)$$

где

$$\gamma = \lambda + \frac{V_0^2}{4D}, F(x) = \exp(x^2) Erfc(x), Erfc(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_x^\infty e^{-t^2} dt,$$

$$\chi_1 = \frac{K_p \sqrt{D}}{L} - \frac{V_0}{2\sqrt{D}}, \chi_2 = \frac{V_0}{2\sqrt{D}} \quad \text{при} \quad \frac{K_p \sqrt{D}}{L} > \frac{V_0}{\sqrt{D}},$$

$$\chi_1 = \frac{V_0}{2\sqrt{D}}, \chi_2 = \frac{K_p \sqrt{D}}{L} - \frac{V_0}{2\sqrt{D}}, \quad \text{при} \quad \frac{K_p \sqrt{D}}{L} < \frac{V_0}{\sqrt{D}}.$$

Более детальное описание модели, включая оценку параметров, анализ чувствительности и валидацию моделей приведено в публикации [30].

Параметры модели, определенные для оз. Урускуль приведены в табл. 2.

Средняя глубина оз. Урускуль (195 см) взята из литературных источников [29], скорость дегидратации (0,24 см/год), а также коэффициенты распределения между жидкой и твердой фазами в водоеме, были определены на основе наших исследований, а для оценки остальных параметров использовались данные работ [29, 30]. Валидация модели представлена в публикации [30].

Таблица 2. Параметры модели миграции радионуклидов в оз. Урускуль

Table 2. Parameters of the mechanistic model, describing radionuclide transfer in Lake Uruskul

Радионуклид	K_p	D , см ² /год	λ , 1/год
⁹⁰ Sr	225	0,4	0.0243
¹⁰⁶ Ru	400	0,5	0.687
¹²⁵ Sb	250	0,7	0.274
¹³⁷ Cs	800	0,25	0.029
¹⁴⁴ Ce	450	0,4	0.89

Дозиметрические модели

При оценке суммарной дозы облучения гидробионтов (D_Σ) учитывались: внешнее облучение от радионуклидов, содержащихся в воде (D_1) и внутреннее облучение, создаваемое инкорпорированными радионуклидами (D_2):

$$D_\Sigma = D_1 + D_2. \quad (6)$$

Мощность дозы внешнего облучения от γ -излучения. Верхняя граница первой зоны выбрана на поверхности водоема, а нижняя граница на расстоянии, равном трем длинам свободного пробега γ -квантов с энергией 0,661 МэВ (¹³⁷Cs) от его поверхности. Подобный выбор нижней границы позволяет применить для расчета дозы внешнего облучения в зоне 2 формулу для расчета мощности дозы внутри бесконечного источника γ -квантов с погрешностью менее 5%. Мощность поглощенной дозы внешнего γ -облучения в точках зоны 1 рассчитывалась как сумма двух компонент: мощности дозы от полубесконечного источника от радионуклидов, содержащихся в воде под этой точкой, и толстослойного источника от радионуклидов, содержащихся в воде над этой точкой.

Мощность дозы облучения организмов, обитающих в зоне 2, рассчитывали как мощность дозы внутри бесконечного источника γ -квантов, а при расчете мощности дозы в зонах 3 и 4 учитывался вклад в дозу от радионуклидов, находящихся в донных отложениях.

Для расчета мощности дозы в зоне 3, на основе данных о вертикальном профиле распределения радионуклидов, донные отложения были разбиты на слои и мощность дозы рассчитывалась, как сумма позиций доз от таких слоев с учетом ослабления мощности дозы от вышележащих слоев и вклада дозы от радионуклидов, содержащихся в воде.

Аналогично, суммируя дозы от радионуклидов, содержащихся в воде, в донных отложениях выше и ниже точки, для которой приводятся расчеты, можно рассчитать дозу в любой точке

зоны 4. Во всех случаях геометрия облучения будет представлять собой либо бесконечный, либо полубесконечный или толстослойный источник за защитой.

Плотность потока γ -квантов от источника мощностью $q(t)$ (частиц/с) в виде пластины за защитой с учетом поглощения энергии γ -квантов в материале источника и защиты, но без учета многократного рассеяния, рассчитывается путем интегрирования мощности дозы от точечного источника излучения [31–32]:

$$\varphi(t) = \frac{q(t)}{2 \cdot \mu} [E_2(\mu_d \cdot d) - E_2(\mu_d \cdot d + \mu_x \cdot h)] \frac{\text{частиц}}{\text{с}},$$

$$E_2(x) = e^{-x} - x \cdot \int_x^{\infty} \frac{e^{-y}}{y} dy,$$
(7)

где μ_d [см⁻¹] и μ_x [см⁻¹] – линейные коэффициенты ослабления γ -квантов в материале защиты и источника соответственно; h – толщина источника, см, а d – толщина защиты, см, а $E_2(x)$ – табуированная специальная функция, функция Кинга 2-го порядка [31].

Для того, чтобы учесть многократное рассеяние в материале защиты и источника, подобно тому, как это было сделано в работе [32], нами была проинтегрирована функция потока γ -квантов от точечного источника с учетом фактора накопления, который рассматривался в виде [31]:

$$B(E, \mu \cdot x) = A \cdot \exp(-\mu x \alpha_1) + (1 - A) \cdot \exp(-\mu x \alpha_2),$$
(8)

где A , α_1 , α_2 – коэффициенты фактора накопления, предложенного Тейлором; μ (1/см) – линейный коэффициент ослабления энергии γ -квантов в соответствующей среде, x – расстояния от источника до точки детектирования (см).

$$\hat{\varphi}(t) = \frac{q(t)}{2\mu} \cdot [\hat{E}_2(\mu_d d) - \hat{E}_2(\mu_d d + \mu_x h)] \frac{\text{вп}}{\text{с}},$$
(9)

где

$$\hat{E}_2(\mu, x) = \frac{A}{1 + \alpha_1} \cdot E_2[(1 + \alpha_1)\mu x] + \frac{1 - A}{1 + \alpha_2} \cdot E_2[(1 + \alpha_2)\mu x].$$
(10)

Отметим, что как функция $E_2(0) = 1$, то функция $\hat{E}_2(x)$ характеризуется следующими свойствами:

$$\hat{E}_2(0) = \frac{A}{1 + \alpha_1} + \frac{1 - A}{1 + \alpha_2} \text{ и } \hat{E}_2(\infty) = 0.$$
(11)

Переходя к единицам поглощенной дозы и рассматривая воду и как источник радионуклидов Q_w (Бк), так и как защитный слой, выражение (9) для источника толщиной h (см), с защитой толщиной d (см) можно преобразовать к виду:

$$P_{\gamma}(t) = \frac{2\pi\Gamma Q_w(t) \gamma_a}{\mu_w \gamma_w} \cdot \left[E_2(\mu_w d) - E_2(\mu_w (d + h)) \right] \frac{\text{вп}}{\text{с}},$$
(12)

где Γ [аГр¹ см²/(с Бк)], γ – постоянная радионуклида; γ_a [см²/г] и γ_w [см²/г] – коэффициенты поглощения энергии γ -квантов в воздухе и биологической ткани, соответственно; μ_w [см⁻¹] – линейный коэффициент ослабления энергии γ -квантов в воде.

Учитывая особенности функции $\hat{E}_2(x)$, мощность дозы на поверхности воды ($d = 0$, $h = \infty$) можно представить в виде:

$$\overline{1 \text{ аГр} - \text{атто Грей}} = 10^{-18} \text{ Гр}$$

$$P_\gamma(t) = \frac{2\pi\Gamma Q_w(t)\gamma_a}{\mu_w\gamma_w} \cdot \left(\frac{A}{1+\alpha_1} + \frac{1-A}{1+\alpha_2} \right), \quad (13)$$

Тогда в точках зоны 2 (рис. 2) мощность дозы будет равна удвоенной мощности дозы на поверхности воды:

$$P_\gamma^2(t) = \frac{4\pi\Gamma Q_w(t)\gamma_a}{\mu_w\gamma_w} \cdot \left(\frac{A}{1+\alpha_1} + \frac{1-A}{1+\alpha_2} \right). \quad (14)$$

Аналогично, полагая, что расстояние точки детектирования от поверхности равно h , и толщина нижележащего слоя воды превышает три длины свободного пробега γ -квантов, мощность дозы в любой точке зоны 1 (рис. 1), можно представить в виде:

$$P_\gamma^1(t) = \frac{2 \cdot \pi \cdot \Gamma \cdot Q_w(t) \cdot \gamma_a}{\mu_w \cdot \gamma_w} \cdot \left[2 \cdot \left(\frac{A}{1+\alpha_1} + \frac{1-A}{1+\alpha_1} \right) - E(\mu_w \cdot h) \right]. \quad (15)$$

При расчете мощности дозы внешнего γ -облучения в точках, относящихся к зоне 3 (рис. 1), мощность дозы необходимо рассматривать в виде суммы трех компонентов. Первые два компонента – мощность дозы, создаваемая радионуклидами, находящимися над рассматриваемой точкой, которую можно рассматривать как полубесконечное пространство (формула (13)), мощность дозы, создаваемая радионуклидами, находящимися в слое воды под ней (толстослойный источник толщиной h_3), и мощность дозы, создаваемая в этой точке донными отложениями. Для оценки вклада от первых двух слагаемых может использоваться выражение (15), где h равно расстоянию от поверхности донных отложений до точки, в которой рассчитывается мощность дозы.

При расчете мощности дозы, создаваемой радионуклидами, депонированными в донных отложениях (третий компонент), задачу расчета можно свести к известному в физике защиты расчету дозы от двух источников γ -квантов (слоев конечной толщины h и $h-a$, a – расстояние до точки детектирования) различной плотности. Поэтому масштаб расстояний пробега γ -квантов в донных отложениях был пересчитан к их пробегу в воде. Так, если среда (источник γ -квантов) состоит из слоев с различной плотностью (ρ_1) и (ρ_2), с толщиной h_1 и h_2 , эффективная с точки зрения ослабления мощно-

сти дозы толщина составного источника может быть рассчитана как:

$$h_1 + h_2 \rightarrow h_1 + \frac{\rho_2}{\rho_1} \cdot h_1.$$

Рассматривая донные отложения как один слой (источник радионуклидов) со средней концентрацией $Q_d(t)$ и толщиной H , мощность дозы в воде в точке, находящей на расстоянии h_2 от донных отложений с учетом многократного рассеяния, можно представить в следующем виде:

$$P_\gamma^{13} = \frac{2\pi\Gamma Q_d(z,t)}{\mu_s} \cdot \frac{\gamma_1}{\gamma_2} \cdot \left[\hat{E}_2(\mu_s h_2) - \hat{E}_2\left(\mu_s h_2 + \frac{\rho_d}{\rho_1} \cdot \mu_s H\right) \right], \quad (16)$$

где ρ_d и ρ_1 средняя плотность донных отложений и воды ($\text{г}/\text{см}^3$).

В случае, если распределение радионуклидов по профилю донных отложений неоднородно, как по содержанию радионуклидов, так и по объемной плотности, то слой донных отложений можно разделить на элементарные слои, толщиной Δh . Полагая, что толщина донных отложений равна $H = \Delta h \cdot N$, мощность дозы в точке h_1 можно рассчитать, как суперпозицию доз, создаваемых каждым таким слоем, где $Q_d(z,t)$ средняя концентрация радионуклида в слое, а средняя ρ_k объемная плотность слоя:

$$P_\gamma^{13} = \frac{2\pi\Gamma Q_d(z,t)}{\mu_s} \cdot \frac{\gamma_1}{\gamma_2} \cdot \sum_1^N \left[\hat{E}_2\left(\mu_s \frac{\rho_k}{\rho_1} \cdot k \Delta h\right) - \hat{E}_2\left(\mu_s \frac{\rho_k}{\rho_1} \cdot k \Delta h + \mu_s \frac{\rho_{k+1}}{\rho_1} \Delta h\right) \right],$$

$$P_\gamma^3 = P_\gamma^1 + P_\gamma^{31}. \quad (17)$$

Аналогично тому, как было сделано для точек, принадлежащих зоне 3, можно рассчитать мощность дозы внешнего γ -облучения в зоне 4. Полагая, что точка детектирования находится в донных отложениях на расстоянии $h_3 = \Delta h \cdot (j-1)$ от поверхности, мощность дозы в этой точке можно рассчитать, суммируя вклад в мощность дозы от радионуклидов, находящихся в донных отложениях выше и ниже точки детектирования:

$$\begin{aligned}
 P_{\gamma}^{13} = & \frac{2\pi\Gamma Q_d(z,t)}{\mu_s} \cdot \frac{\gamma_1}{\gamma_2} \cdot \sum_{j=1}^{j-1} \left[\hat{E}_2\left(\mu_s \frac{\rho_{k-1}}{\rho_1} k \Delta h\right) - \hat{E}_2\left(\mu_s \frac{\rho_{k-1}}{\rho_1} k \Delta h + \mu_s \frac{\rho_k}{\rho_1} \Delta h\right) \right] + \\
 & + \frac{2\pi\Gamma Q_d(z,t)}{\mu_s} \cdot \frac{\gamma_1}{\gamma_2} \cdot \sum_j^N \left[\hat{E}_2\left(\mu_s \frac{\rho_{k-1}}{\rho_1} (k-1) \Delta h\right) - \hat{E}_2\left(\mu_s \frac{\rho_{k-1}}{\rho_1} (k-1) \Delta h + \mu_s \frac{\rho_k}{\rho_1} \Delta h\right) \right]. \tag{18}
 \end{aligned}$$

Параметры дозиметрических моделей для расчета доз внешнего облучения водных организмов γ -излучающими радионуклидами по данным работ [31, 32, 33] приводятся в табл. 3.

Мощность дозы внешнего β -излучения. При расчете мощности дозы внешнего β -облучения в зонах 1–3 можно не учитывать барьерный эффект на границе воды и атмосферы, а также вклад в суммарную дозу β -излучения от радионуклидов, депонированных в донных отложениях. Поэтому, в данном случае возможно использование выражения, описывающего мощность дозы в бесконечной однородной среде с равномерно распределенными β -излучающими радионуклидами [34]:

$$P_{\beta}^{\infty} = 1.6 \cdot 10^{-13} \cdot Q_{\beta} \cdot n_{\beta} \cdot \bar{E}_{\beta}, \text{ Гр/с,} \tag{19}$$

где \bar{E}_{β} – средняя энергия β -частиц, МэВ/распад; n_{β} – выход β -частиц на один акт распада; Q_{β} – концентрация радионуклида в воде, Бк/кг.

В случае оценки дозовых нагрузок от внешнего β -облучения в зоне 4 необходимо учитывать реальный профиль концентрации радионуклидов в донных отложениях. Однако, принимая во внимание, что бентосные организмы в экспериментальном водоеме практически полностью находятся в слое 0–5 см, при расчете мощности дозы внешнего облучения использовался аналогичный подход, с той разницей, что в качестве Q_{β} – рассматривалась медианная концентрация радионуклида в донных отложениях, в указанном слое – $\bar{Q}_{\beta}^{\text{ДО}}$, Бк/кг.

В случае расчета мощности дозы внешнего α -облучения, вследствие малых длин пробега α -частиц в веществе и для воды и для донных отложений вполне может быть использовано уравнение для оценки мощности дозы, создаваемой в бесконечном объеме поглощающего вещества, в котором равномерно распределен радионуклид с концентрацией $Q_{\alpha}(t)$ или $\bar{Q}_{\alpha}^{\text{ДО}}$, Бк/кг, в воде и донных отложениях соответственно. Величина P_{α}^{∞} , Гр/с вычисляется по формуле [33]:

Таблица 3. Значения параметров для расчета мощности дозы внешнего облучения γ -излучающими радионуклидами
Table 3. Parameter values for calculation of external dose rate for γ -emitting radionuclides

Параметры	Радионуклиды			
	$^{144}\text{Ce}+^{144}\text{Pr}$	^{125}Sb	$^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$	^{137}Cs
E_{γ} (МэВ)	0.012	2.1	0.2	0.661
Квантовый выход	0.305	0.223	0.339	0.91
Γ (аГр см ² /(с Бк)) ²	1.25×10^4	4.5×10^3	7.48×10^4	2.11×10^5
A_1	3.03×10^3	7.8	2.64×10^3	3.1×10^3
$-\alpha_1$	0.051	0.067	0.065	0.053
$-\alpha_2$	0.05	-0.045	0.064	0.052
μ_s (1/см)	0.083	0.083	0.136	0.0862
γ_1 (см ² /г)	0.0323	0.02	0.027	0.0374
γ_2 (см ² /г)	0.029	0.0234	0.024	0.0293

$$P_\alpha^\infty = 1.6 \cdot 10^{-13} \cdot E_\alpha \cdot Q_\alpha \cdot \frac{V_p}{c}, \quad (20)$$

где E_α – средняя энергия α -частицы на распад, МэВ.

Мощность дозы внутреннего облучения от инкорпорированных радионуклидов: γ -излучение. Плотность потока γ -квантов в центре сферического самопоглощающего источника $q(t)$ радиусом R с учетом многократного рассеяния в материале источника определяется соотношением [33]:

$$\begin{aligned} q(t) &= \frac{q(t)}{4\pi} \int_0^R [A_1 \exp(-\alpha_1 r) + (1 - A_1) \exp(-\alpha_2 r)] \frac{\exp(-\mu_s r) \cdot 4\pi r^2}{r^2} dr = \\ &= \frac{q(t)}{\mu_s} \left\{ \frac{A_1}{1 + \alpha_1} + \frac{1 - A_1}{1 + \alpha_2} - \left[\frac{A_1}{1 + \alpha_1} \exp(-(1 + \alpha_1)R) + \frac{1 - A_1}{1 + \alpha_2} \exp(-(1 + \alpha_2)R) \right] \right\}. \end{aligned} \quad (21)$$

Переходя к единицам поглощенной дозы и рассматривая ткани организма как сферический объемный источник радионуклидов Q_b (Бк)

$$P_\gamma^y = \frac{4\pi\Gamma Q_b(t)\gamma_a}{\mu_b\gamma_w} \cdot \left\{ \left[\frac{A_1}{1 + \alpha_1} (1 - \exp(-(1 + \alpha_1)R)) \right] + \left[\frac{1 - A_1}{1 + \alpha_2} (1 - \exp(-(1 + \alpha_2)R)) \right] \right\}, \quad (22)$$

$Q_b(t)$ – концентрация радионуклида в тканях организма, Бк/см³; Γ – γ -постоянная радионуклида, (а Гр см²/(с Бк)) [32]; μ_b – линейный коэффициент ослабления энергии γ -квантов в биологической ткани, см⁻¹ [32]; R – радиус сферы, см⁻¹.

радиусом R (см), выражение (21) можно преобразовать к виду:

Аналогично можно рассчитать мощность поглощенной дозы внутри цилиндрического источника γ -частиц с учетом многократного рассеяния. В случае равномерного распределения в нем радионуклидов ее можно представить в виде [31]:

$$\begin{aligned} P_\gamma^c &= \frac{2 \cdot \pi \cdot \Gamma \cdot CR \cdot C_1(t) \cdot \gamma_a}{\mu_b \gamma_b} \times \\ &\times \left\{ \frac{A}{1 + \alpha_1} G[\mu_b(1 + \alpha_1)h, (\mu_b(1 + \alpha_1)b)] + \frac{1 - A}{1 + \alpha_2} G[\mu_b(1 + \alpha_2)h, (\mu_b(1 + \alpha_2)b)] \right\}, \end{aligned} \quad (23)$$

где R – радиус цилиндра, см⁻¹; h – полувысота цилиндра, см. Данное выражение применимо в случае оценки дозовых нагрузок для организмов сравнительно малых размеров (порядка мкм). $G(\mu_b h, \mu_b R)$ – функция ослабления для радионуклидов, распределенных в цилиндрическом источнике с учетом многократного рассеяния. Аппроксимация этой функции для предполагаемого диапазона водных организмов представлена на рис. 2 [35].

Мощность дозы внутреннего облучения от инкорпорированных радионуклидов: β -излучение. Мощность дозы внутреннего облучения от β -излучения рассчитывается путем интегрирования в соответствующих пределах формулы Левинджера, описывающей дозовую функцию точечного изотропного источника β -частиц в безграничной однородной среде [36]:

$$\begin{aligned} D(r) &= \frac{k}{(vr)^2} \left\{ c \left[1 - \frac{vr}{c} \exp \left(1 - \frac{vr}{c} \right) \right] + vr \exp(1 - vr) \right\}, \\ &\left[1 - \frac{vr}{c} \exp \left(1 - \frac{vr}{c} \right) \right] \equiv 0 \text{ if } vr \geq c. \end{aligned} \quad (24)$$

$D(r)$ – поглощенная доза на расстоянии r от точечного источника β -частиц, Гр распад $^{-1}$; v – эффективный коэффициент поглощения, см $^{-1}$; k – нормирующий множитель, Гр распад $^{-1}$, определяется из условия, что полная энергия, поглощенная в бесконечно большом объеме

на один распад, должна быть равна средней энергии β -частиц на один распад; c – безразмерный параметр. Параметры v и c , зависящие от энергии β -частиц, для мягких биологических тканей вычисляются следующим образом [36]:

$$v = \begin{cases} 15,0 \cdot E_0^{-1,7} \cdot \left(2 - \frac{\bar{E}_\beta}{\bar{E}_\beta^*} \right) & \text{при } \bar{E}_\beta \leq 0,5 \text{ МэВ} \\ 18,6 \cdot (E_0 - 0,036)^{-1,37} \cdot \left(2 - \frac{\bar{E}_\beta}{\bar{E}_\beta^*} \right) & \text{при } \bar{E}_\beta \geq 0,5 \text{ МэВ}, \end{cases} \quad (25)$$

$$c = \begin{cases} 3,11 & E_0 \leq 0,1 \text{ МэВ} \\ 1,35 \cdot E_0^{-0,364} & 0,1 < E_0 \leq 2,15 \text{ МэВ} \\ 1,0 & E_0 > 2,15 \text{ МэВ}, \end{cases}$$

где E_0 – максимальная энергия β -спектра, МэВ; \bar{E}_β – средняя энергия спектра β -частиц на один распад для гипотетического разрешенного спектра с максимальной энергией E_0 . Для разрешенного перехода отношение $\bar{E}_\beta / \bar{E}_\beta^* = 1$.

Интегрируя выражение (23), мощность дозы в центре сферического источника β -частиц

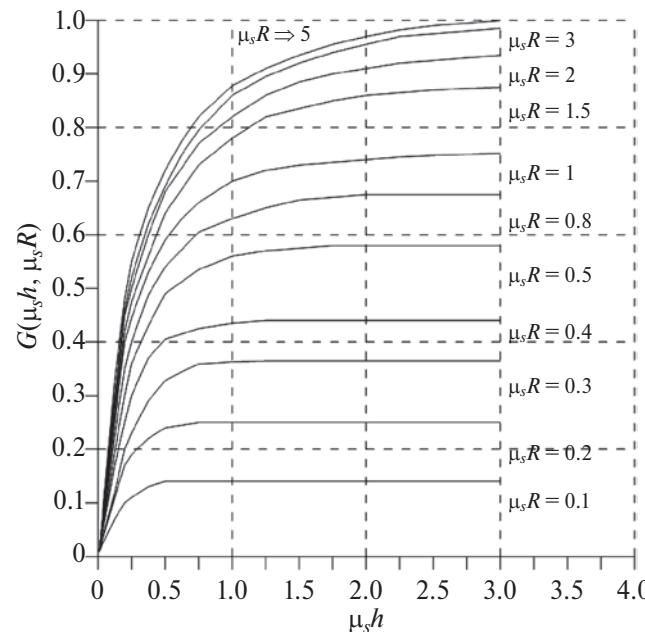


Рис. 2. Функция $G(\mu_s h, \mu_s R)$: $\mu_s h$ в диапазоне от 0 до 3,5 и $\mu_s R$ от 0,1 до ∞ [35].

Fig. 2. Function $G(\mu_s h, \mu_s R)$: $\mu_s h$ in the range from 0 to 3.5 and $\mu_s R$ from 0.1 to ∞ [35].

при условии, что радиоактивное вещество распределено равномерно в пределах сферы и сфера окружена поглотителем того же состава и плотности определяется следующим выражением [37]:

$$P_s = P_\beta^\infty \cdot \begin{cases} c^2 \cdot \alpha \left[\frac{vR}{c} + \left(1 + \frac{vR}{c} \right) \cdot \exp(1 - \frac{vR}{c}) - 3 \right] \\ + 1 - \alpha(1 + vR) \exp(1 - vR) \end{cases}, \quad vR < c, \quad (26)$$

$$P_s = P_\beta^\infty \cdot \{ 1 - \alpha(1 + vR) \exp(1 - vR) \}, \quad vR \geq c,$$

$$\alpha = \frac{1}{[3 \cdot c^2 - (c^2 - 1) \cdot e]},$$

где R – радиус сферы, см; P_β^∞ – мощность дозы внутри бесконечного источника β -частиц с такой же концентрацией радионуклида, как и в сфере.

Оценку мощности поглощенной дозы β -излучения в организмах произвольной формы достаточно трудно выполнить путем непосредственного интегрирования дозовой функции, поэтому при расчетах допускается аппроксимация организмов с помощью сфер, цилиндров и других элементарных фигур. В частности, мощность поглощенной дозы внутри цилиндрического

источника β -частиц, в случае равномерного распределения в нем радионуклидов можно представить в виде:

$$P_c = P_\beta \left\{ \begin{aligned} & \infty c^2 \left[\frac{vA}{c} + 2 \cdot \exp\left(1 - \frac{vh}{c}\right) - \frac{vh}{c} \cdot \ln\left(\frac{R}{h}\right) + \frac{v}{c} \cdot \int_0^h \exp\left(1 - \frac{v}{c} \sqrt{R^2 + Z^2}\right) dz - 4 \right] + \\ & + 1 - \infty \cdot \exp(1 - vb) - \alpha v \int_0^b \exp\left(1 - v \times \sqrt{(R^2 - z^2)}\right) dz \end{aligned} \right\} \quad (27)$$

$$h = \sqrt{\left(\frac{c}{v}\right)^2 - R^2},$$

$$A = \frac{1}{2} \left[h \cdot \ln\left(1 + \frac{R^2}{h^2}\right) + 2 \cdot R \cdot \arctg\left(\frac{h}{R}\right) \right],$$

где R – радиус цилиндра, см; h – полувысота цилиндра, см. Остальные параметры описаны ранее.

Для малых значений радиуса сферы ($vr \ll 1$) выражения (26)–(27) могут быть упрощены. Так, разлагая экспоненты в ряд Тейлора, пренебрегая в разложении членами порядка выше второго и приводя подобные члены, можно получить достаточно простые выражения для практических расчетов:

$$P_s \cong P_\beta^\infty \cdot \alpha \cdot c \cdot v \cdot R, \text{ Гр } \text{с}^{-1} \text{ при } v \cdot R \ll 1, \quad (28)$$

$$P_c \cong P_\beta^\infty \cdot \alpha \cdot c \cdot v \cdot A, \text{ Гр } \text{с}^{-1} \text{ при } v \cdot R \ll 1, v \cdot b \ll 1. \quad (29)$$

Параметры дозиметрических моделей для расчета доз облучения водных организмов β -излуча-

ющими радионуклидами по данным работ [37, 38] приводятся в табл. 4. Значения \bar{E}_β^* , рассчитывались по граничной энергии β -спектра (E_0), используя номограммы, представленные в работе [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Реконструкция динамики содержания дозообразующих радионуклидов в экспериментальном водоеме

Исследования, выполненные в зоне ВУРС непосредственно после выпадений, позволили достаточно точно оценить концентрацию радионуклидов в воде оз. Урускуль непосредственно после выпадений, которые составили: $1,5 \times 10^4$; $1,1 \times 10^4$; $5,13 \times 10^2$; $2,44 \times 10^2$ и $1,96 \times 10^5$ Бк/л для ^{90}Sr , ^{106}Ru , ^{125}Sb , ^{137}Cs и ^{144}Ce соответственно [22].

Таблица 4. Значения параметров для расчета мощности дозы β -излучения при облучении инкорпорированными радионуклидами

Table 4. Parameter values for calculating the dose rate of beta radiation when irradiated with incorporated radionuclides

Радионуклид	E_0 (МэВ)	\bar{E}_β (МэВ)	\bar{E}_β^* (МэВ)	$\bar{E}_\beta / \bar{E}_\beta^*$ (МэВ)	c	α	v (см $^{-1}$)
^{90}Sr	0,546	0,196	0,171	1,15	1,68	0,285	38,9
^{90}Y	2,274	0,928	0,93	1,0	1,0	0,33	6,2
^{144}Ce	0,316	0,077	0,092	0,84	3,11	0,184	121
^{144}Pr	2,0	1,214	1,24	0,98	1	0,33	4,2
^{106}Ru	0,039	0,01	0,01	1,0	3,11	0,184	$3,66 \cdot 10^3$
^{106}Rh	1,42	1,42	2,0	1,0	1,0	0,33	3,54

Основываясь на этих данных и модели, представленной выше, были выполнены расчеты, отражающие концентрации ^{90}Sr и ^{137}Cs в воде и донных отложениях в течение 50 лет после поступления радиоактивной примеси в водоем. При анализе динамики снижения содержания ^{90}Sr и ^{137}Cs в воде (рис. 3), рассчитанной с помощью модели (4), можно выделить три периода: 1 год, 2–10 лет, 10–50 лет после загрязнения водоема смесью радионуклидов, в течение которых темпы самоочищения воды существенно отличались. В течение 1 года содержание ^{90}Sr снижается в 2,4 раза, ^{137}Cs – в 5,6 раз (без учета радиоактивного распада). Можно ожидать, что это происходит в результате преобладания процессов сорбции радионуклидов на взвесях неорганического и органического происхождения с последующим их оседанием на дно водоема, а также ионного обмена и молекулярной сорбции на границе воды и донных отложений. В более поздние сроки сорбция радионуклидов происходит непосредственно в верхнем слое донных отложений, а также в результате поглощения радионуклидов гидробионтами, которые после отмирания и разложения выносят их в донные отложения.

На рис. 3. также приводятся экспериментальные данные, полученные Ф.Я. Ровинским (первый период после загрязнения), Н.Г. Сафроновой (Филиал Института Биофизики № 4), при проведении наших исследований (1979–1982 гг.), и данные, полученные в последние

годы сотрудниками Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России [22]. Видно, что модель с высокой точностью соответствует полевым данным. Для практических оценок динамика ^{90}Sr и ^{137}Cs в воде оз. Урускуль с достаточной точностью может быть описана степенным уравнением.

К 50-му году после выпадений содержание ^{90}Sr и ^{137}Cs в воде, по сравнению с первоначальным уровнем, уменьшилось (с учетом распада) примерно в 30 и 500 раз соответственно. Снижение концентрации радионуклидов за счет упомянутых ранее биологических и физико-химических процессов, составило: примерно 10 раз для ^{90}Sr и 150 раз для ^{137}Cs .

Типичные примеры распределения концентраций ^{90}Sr и ^{137}Cs в донных отложениях приведены на рис. 4. Содержание радионуклидов в различных слоях донных отложений водоемов неравнозначно с точки зрения облучения гидробионтов. Наибольшие дозовые нагрузки на бентосные организмы формируются в случае, если основное количество радионуклидов сосредоточено в верхних слоях донных отложений, в частности, в слое 0–5 или 0–10 см. Это связано с тем, что этот слой является средой обитания организмов макрообентоса, облучение которых является во многих случаях критической формой радиационного воздействия на водные организмы. С другой стороны, донные отложения являются

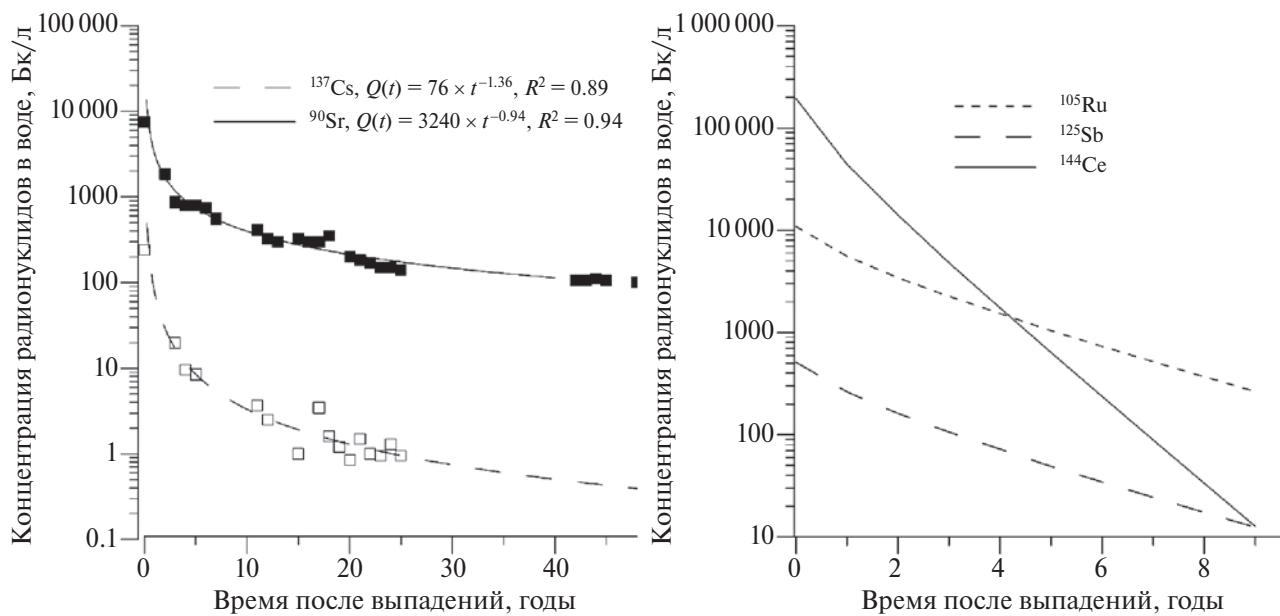


Рис. 3. Динамика содержания радионуклидов в воде оз. Урускуль.
Fig. 3. Dynamics of radionuclide content in the water of Lake Uruskul.

природным депо радионуклидов, поступающих в водоемы и содержат основное их количество, что определяет неоднородное поле облучения водных объектов.

Максимальные концентрации радионуклидов в верхних, наиболее населенных бентосными организмами, слоях донных отложений отмечались в период с 1-го по 5-й год после поступления ра-

дионуклидов в водоем. В более поздние сроки вследствие образования нового верхнего бентосного слоя, миграции радионуклидов в более глубокие слои донных отложений и радиоактивного распада происходит постепенное снижение содержания радионуклидов в верхнем слое донных отложений. Так, если через 1 год после поступления радионуклидов в водоем максимум их содержания в донных отложениях находился на глуби-

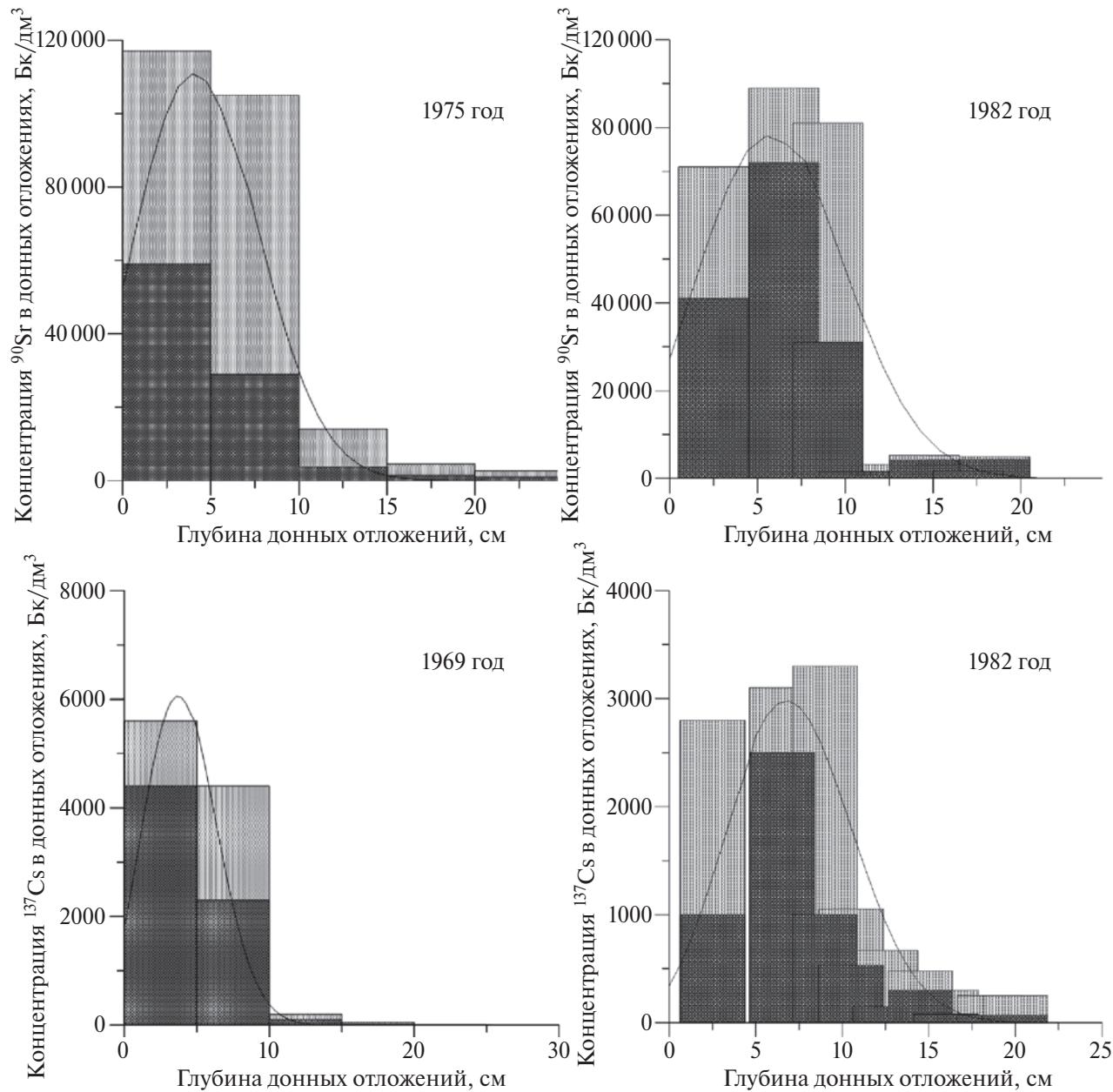


Рис. 4. Примеры распределения ^{90}Sr и ^{137}Cs в донных отложениях оз. Урускуль. Экспериментальные данные представлены столбчатой диаграммой: светлая диаграмма показывает максимальные значения и темная – минимальные. Гладкие кривые соответствуют расчеты по модели.

Fig. 4. Examples of ^{90}Sr and ^{137}Cs distribution in the bottom sediments of Lake Uruskul. Experimental data are represented by bar chart: light chart shows maximum values, and dark chart shows minimum values. Smooth curves correspond to the model calculations.

не 0–0,5 и 0,0–0,2 см, то через 5 лет он сместился на глубину – 0,5–1,5 см; через 30 лет – 5,6–10 см; через 50 лет – 12,0–15,5 см, для обоих из рассматриваемых радионуклидов. Представленная модель является механистической и достаточно корректно описывает динамику концентраций ^{90}Sr и ^{137}Cs как в воде, так и в донных отложениях. Это подтверждает адекватность учета процессов, описываемых моделью, включая перераспределение радионуклидов между водой и донными отложениями, и миграцию радионуклидов в донных отложениях.

Реконструкция доз облучения гидробионтов в экспериментальном водоеме

Внешнее облучение гидробионтов. При прогнозировании миграции радионуклидов в экспериментальном водоеме предполагалось, что концентрации радионуклидов в воде одинаковы как по акватории, так и глубине водоема. Отбор проб воды, выполненный в 1980 г., в целом подтвердил это предположение (табл. 1). Несмотря на это дозы облучения гидробионтов, находящихся в толще воды, существенным образом зависят от того, на какой глубине они обитают. Так, даже среди организмов, относящихся к фитопланктону, существуют виды, обитающие на краю фотической зоны, которая у берега находится достаточно близко от донных отложений. Существуют также бентосоядные виды рыб, место обитания

которых – придонные слои водоема. Поэтому при оценке дозовых нагрузок на эти организмы необходимо учитывать вклад в дозу внешнего облучения γ -излучения от радионуклидов, депонированных в донных отложениях.

Существенную погрешность (до 50%) в расчет мощности дозы γ -излучения от находящихся в воде радионуклидов может внести “барьерный” эффект, возникающий в районе границы раздела “вода–воздух”. Для β -частиц этим обстоятельством можно пренебречь вследствие малых пробегов β -частиц в воде. При расчете дозовых нагрузок на бентосные организмы существенную роль играет и характер (форма) распределения радионуклидов по глубине донных отложений

На рис. 5 приведены характерные профили мощности дозы γ -излучения в воде и донных отложениях экспериментального водоема. Видно, что с течением времени вклад радионуклидов, депонируемых в донных отложениях, увеличивается. Так ширина зоны, в которой основной вклад в мощность внешнего облучения в придонном слое воды вносят донные отложения, составляет 60 см, а через 10 лет она превышает 1 м.

Распределение β -излучения по профилю водоема носит более простой характер, так как для рассматриваемого спектра радионуклидов длина пробега β -частиц в воде не превышает 1,0–1,5 см.

Динамика мощностей дозы внешнего облучения β -частицами и γ -квантами (рис. 6) рассчитывалась для основных локаций, в которых обитают гидробионты, включая поверхностный слой воды (фито и зоопланктон), придонный слой воды (бентосоядные рыбы) и верхний слой донных отложений (зообентос).

При достаточно высокой плотности (свыше 5 тыс. экз./ м^2) личинки хирономид обитают в основном в поверхностном слое донных отложений (0–5 см), тогда как при маленькой плотности наибольшее число особей могут концентрироваться в слое ила до 10 см и глубже. Вследствие этого, хотя дозы рассчитывались с учетом распределения радионуклидов в слое донных отложений, представленные на рис. 5 значения мощности дозы соответствуют медианным значениям в слое 0–5 см от поверхности донных отложений.

В начальный период после выпадений дозы облучения гидробионтов определялись радионуклидами, распределенными в воде. Мощность дозы внешнего облучения бентосных видов была

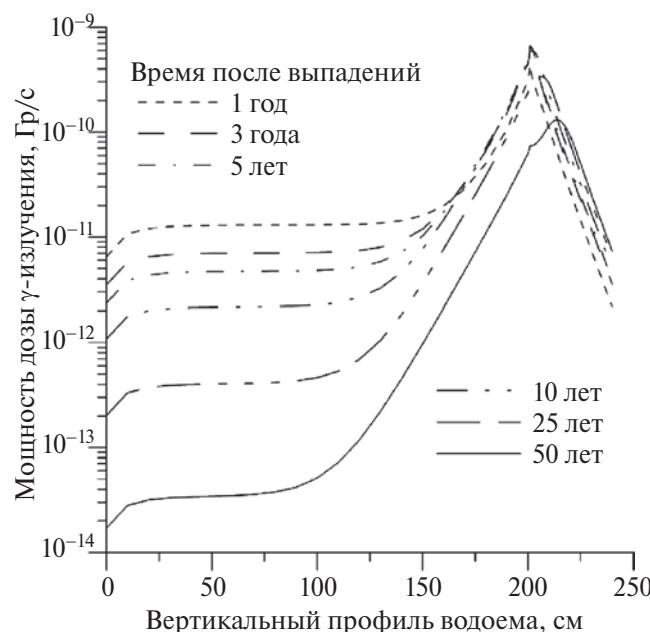


Рис. 5. Профили распределения мощности дозы γ -излучения в озере Урускуль.

Fig. 5. Profiles of γ -radiation dose rate distribution in Lake Uruskul.

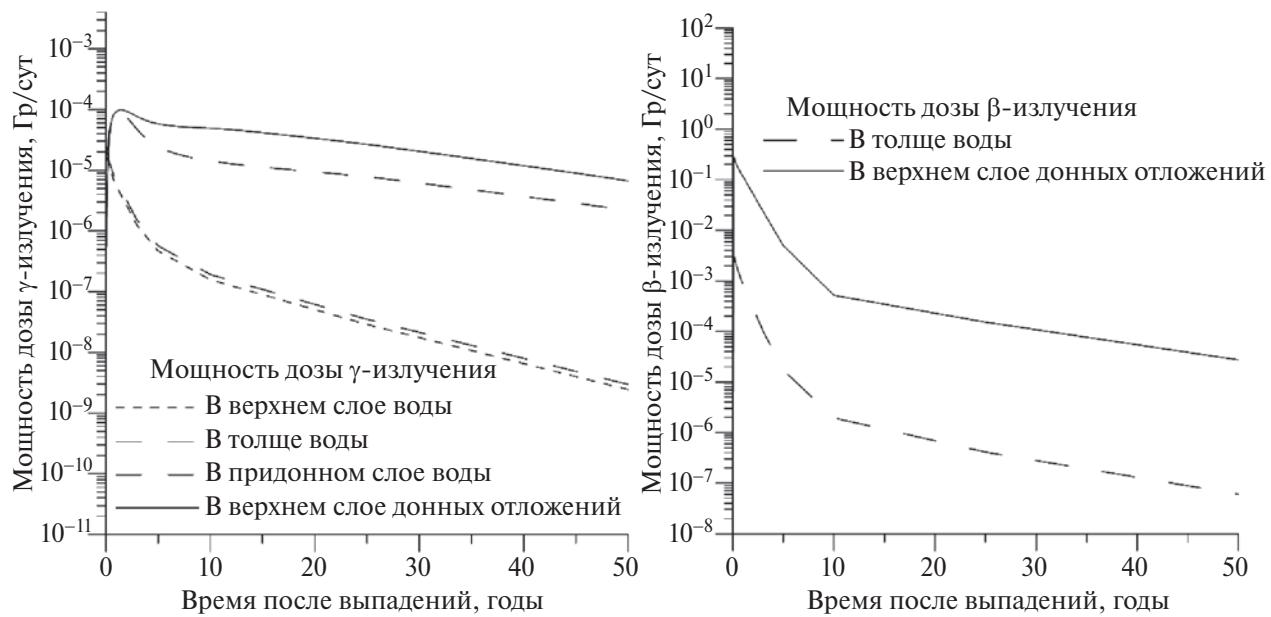


Рис. 6. Динамика мощностей доз внешнего γ - и внешнего β -излучения в оз. Урускуль.
Fig. 6. Dynamics of dose rates of external γ and β radiation in Lake Uruskul.

примерно на уровне мощностей доз других гидробионтов, живущих в водной среде. Затем в течение первых месяцев концентрация радионуклидов в верхнем слое донных отложений увеличивалась, соответственно росли дозы облучения донных организмов, после чего отмечался спад дозы, связанный как с перераспределением радионуклидов в донных отложениях, так и с радиоактивным распадом (рис. 5).

Внешнее облучение гидробионтов, находящихся в донных отложениях, определялось β -излучением. Мощность дозы внешнего облучения изменялась от $0,17$ до $3,5 \times 10^{-5}$ Гр/сут, при этом вклад γ -излучения в суммарную дозу внешнего облучения в донных отложениях изменился от менее 1% в первый период до 14% через 25 лет после выпадений.

Существенным был вклад γ -излучения в облучение придонных организмов. Соотношение между вкладом γ - и β -облучения придонных организмов зависело как от расстояния от поверхности донных отложений, так и от времени, прошедшего после поступления радионуклидов в водоем. Так, для точек, находящихся в придонном слое воды, вклад внешнего γ -излучения изменился от 3% в первые годы после выпадений, до 65% через 25 лет после загрязнения.

Как видно из данных рис. 6, значения мощности дозы γ -излучения, рассчитанные для различ-

ных локаций водоема, зависят от времени по-разному. В воде, в точках там, где не сказывается вклад от радионуклидов, депонированных в донных отложениях, мощность дозы убывает в соответствии с изменением концентрации радионуклидов в воде. В донных отложениях и придонных слоях воды мощность дозы убывает существенно медленнее, при этом максимальные значения могут отмечаться через несколько лет после поступления радионуклидов в водоем. Это объясняется тем, что концентрация радионуклидов в верхнем слое донных отложений возрастает, так как процессы миграции радионуклидов в донных отложениях протекают достаточно медленно.

Особенности формирования доз внутренне-го облучения рыбы. При оценке доз внутренне-го облучения предполагалось, что установление равновесия содержания радионуклидов в водных организмах и воде происходит достаточно быстро, что позволяет использовать равновесные коэффициенты накопления. В то же время, это предположение может быть справедливо только для достаточно маленьких водных организ-мов таких как фито или зоопланктон. Для более крупных организмов, таких как рыба, достижение равновесия между содержанием радионуклидов в водной среде и тканях организма может длиться достаточно долго, что определяет необходимость использования динамических моделей для прогноза накопления радионуклидов в теле гидробионтов [38].

Динамика накопления радионуклидов в организме может быть описана дифференциальным

уравнением первого порядка, решение которого сводится к следующему выражению [39]:

$$q_b(t) = C_r \cdot \int_0^T q_w(t) \cdot [\infty \cdot \exp(-(\lambda_1 + \lambda_r) \cdot (T - t)) + (1 - \infty) \cdot \exp(-(\lambda_2 + \lambda_r) \cdot (T - t))] dt,$$

$$\lambda_1 = \frac{0,693}{T_{1/2}^1}, \quad \lambda_2 = \frac{0,693}{T_{1/2}^2},$$

где C_r – коэффициент накопления радионуклида организмом; $q_w(t)$ – концентрация радионуклида в водной среде; $T_{1/2}^1$ и $T_{1/2}^2$ биологические периоды полувыведения радионуклидов из организма; ∞ – фракция, связанная с биологическим периодом полувыведения λ_1 и T – время пребывания в загрязненной среде.

Набор данных, особенно данных, полученных в полевых условиях, которые позволяют оценить периоды полувыведения продуктов ядерного деления, довольно ограничен и включает главным образом информацию для ^{90}Sr и ^{137}Cs . Обзор этих данных показал, что периоды полувыведения как для ^{90}Sr , так и для ^{137}Cs находятся в диапазоне 30–500 дней, при этом в осенний и зимний периоды эти параметры достигают максимальных значений: 235 дней и 560 дней для ^{137}Cs и ^{90}Sr [40]. Динамика доз внутреннего облучения, рассчитанная в предположении равновесия между водо-

й и водными организмами и динамической модели, описанной выше представлена на рис. 7.

Из представленных данных видно, что использование статической модели, предполагающей мгновенное распределение между водной средой и гидробионтами приводит к существенному завышению оцениваемых доз в течение первых двухсот дней после загрязнения воды. Вследствие этого, учитывая, что загрязнение водоема произошло осенью, для оценки облучения рыбы в экспериментальном водоеме в первый год после выпадений использовалась динамическая модель с периодами полуснижения характерными для ^{137}Cs (235 дней) и ^{90}Sr (500 дней).

Облучение гидробионтов инкорпорированными радионуклидами. Основные характеристики дозообразующих радионуклидов приведены в табл. 5. Дозы внутреннего облучения

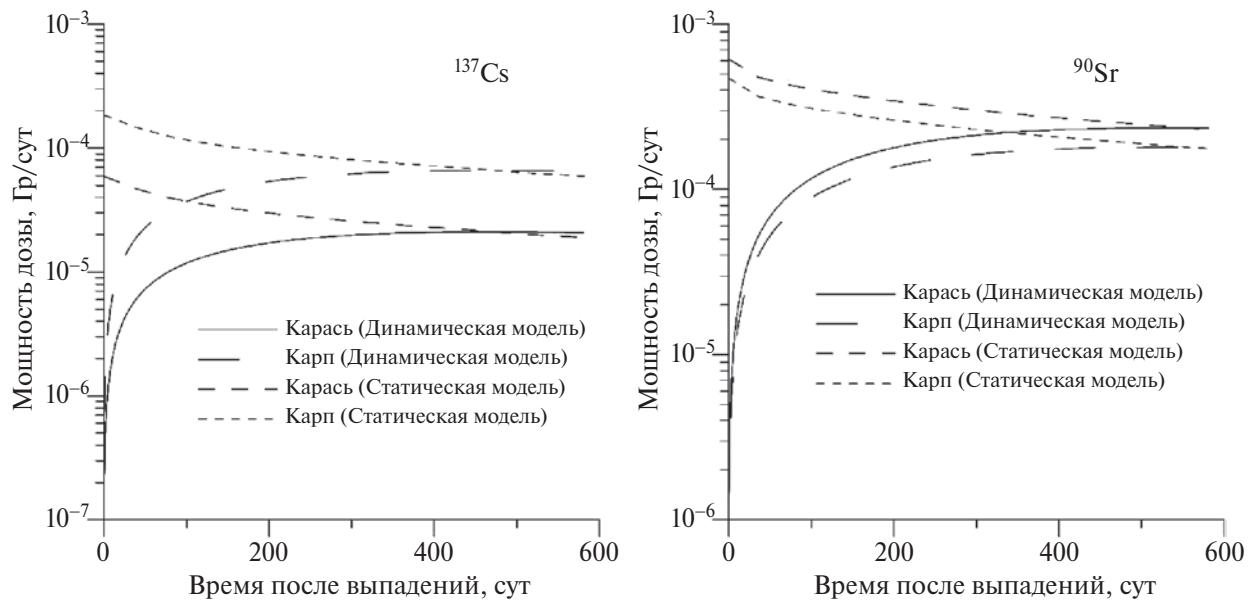


Рис. 7. Сравнение статической и динамической моделей оценки доз внутреннего облучения рыбы.
Fig. 7. Comparison of static and dynamic models for estimating internal doses to fish.

Таблица 5. Характеристики накопления радионуклидов различными группами водных организмов в регионе аварии на химкомбинате “Маяк” (Бк/кг)/(Бк/л)
Table 5. Characteristics of radionuclide accumulation by different groups of aquatic organisms in the region of the Mayak accident (Bq/kg)/(Bq/L)

Нуклид	Фитопланктон		Зоопланктон		Зообентос		Рыба		Высшие растения	
	среднее	диапазон	среднее	диапазон	среднее	диапазон	среднее	диапазон	среднее	диапазон
По данным работ, выполненных на Южном Урале [41–42]										
По данным обзора МАГАТЭ [43]										
⁹⁰ Sr	90	$11\text{--}2.5 \times 10^2$	75	$22\text{--}1.0 \times 10^2$	35	$1.0\text{--}9.0 \times 10^1$	50 (90) ¹	—	60	$25\text{--}1.0 \times 10^3$
⁹⁰ Y	3.0×10^3	$170\text{--}1.2 \times 10^4$	4.0×10^2	$80\text{--}2.3 \times 10^3$	400	$80\text{--}2.3 \times 10^3$	100	—	160	$920\text{--}1.7 \times 10^4$
¹⁰⁶ Ru	450	$100\text{--}1.2 \times 10^3$	1.3×10^2	$110\text{--}5.6 \times 10^2$	60	$15\text{--}2.9 \times 10^2$	60	—	150	$165\text{--}3.3 \times 10^3$
¹²⁵ Sb	170	$35\text{--}7.4 \times 10^2$	3.0×10^2	$140\text{--}6.0 \times 10^2$	50	$17\text{--}3.0 \times 10^2$	100	—	40	
¹³⁷ Cs	69	$9.0\text{--}1.5 \times 10^2$	21	$60\text{--}3.2 \times 10^2$	54	$10\text{--}1.7 \times 10^2$	300 (900)	—	50	$20\text{--}2.4 \times 10^3$
¹⁴⁴ Ce	3.6×10^3	$540\text{--}1.8 \times 10^4$	4.0×10^2	$400\text{--}1.6 \times 10^3$	1000	$81\text{--}3200$	100	—	850	$1.4 \times 10^3\text{--}1.5 \times 10^4$

¹ По данным публикации [22].

гидробионтов рассчитывались, предполагая наличие равновесия между изотопами $^{106}\text{Ru} \leftrightarrow ^{106}\text{Rh}$, $^{144}\text{Ce} \leftrightarrow ^{144}\text{Pr}$, $^{137}\text{Cs} \leftrightarrow ^{137m}\text{Ba}$, и только для ^{90}Y (с периодом полураспада 61,1 ч) рассматривалось накопление из двух источников, то есть образование ^{90}Y в организмах и накопление из водной среды. При этом учитывались различия в накоплении материнского ^{90}Sr и дочернего ^{90}Y , что объясняется тем, что эти элементы принадлежат к различным группам периодической системы элементов (^{90}Sr ко 2-й группе, а ^{90}Y к 3-й группе). Поэтому предполагалось, что коэффициенты накопления ^{90}Y близки к коэффициентам накопления ^{91}Y и ^{144}Ce .

При проведении расчетов доз внутреннего облучения учитывались как реальные размеры организмов, так и их форма. Оценки доз выполнены для видов зоопланктона разного размера: *Chydorus sphaericus* и *Arctodiaptomus* со средними значениями радиусов 0,16 и 0,75 мм соответственно. Для видов фитопланктона, имеющих шаровидную форму, средний размер радиуса составляет от 1,6 мкм (*Tetrastrum glabrum* (Roll)) до 12 мкм (*Cosmarium sp.*). Форму особей зоопланктона в экспериментальном водоеме можно довольно точно описать либо эллипсом вращения с отношением полуосей близким к 1, либо шаром. Особи бентосных организмов, имеющие цилиндрическую форму, при проведении расчетов аппроксимировались, соответственно, цилиндрами со средними размерами: *Cryptochironomus gr. Conjugens* (радиус 0,18 мм, длина 6,0 мм)

и *Chironomus f.c. salinarius* (радиус основания 0,75 мм, длина 22 мм).

Коэффициенты накопления радионуклидов, рассматриваемых в настоящей работе, взяты по данным работ [41–42] (табл. 5). Особенностью этих данных является то, что они определены на основе исследований, выполненных в этом же регионе. Для сравнения в табл. 5 приведены результаты выполненного МАГАТЭ обобщения мировых данных по коэффициентам накопления водными организмами на сырой вес. Видно, что для большинства организмов и радионуклидов средние значения K_h достаточно близки. Касаясь вопроса накопления гидробионтами ^{90}Y , мы полагали, что K_h ^{90}Y фитопланктоном достаточно близки к соответствующим коэффициентам для других элементов III группы. В пользу такого предположения свидетельствует то, что K_h ^{91}Y и ^{144}Ce довольно близки для многих видов гидробионтов [41–42].

Прогнозируемые значения доз внутреннего облучения, получаемых гидробионтами в оз. Урускуль, отличающимися по размерам, представлены на рис. 8. Из данных, приведенных на рис. 8, видно, что дозы облучения водных организмов в зависимости от размеров могут изменяться от 4 до 10 раз, что связано с тем, что в теле организмов большего размера поглощается большая часть энергии, выделяемой при радиоактивном распаде. Отношение доз облучения зоопланкто-

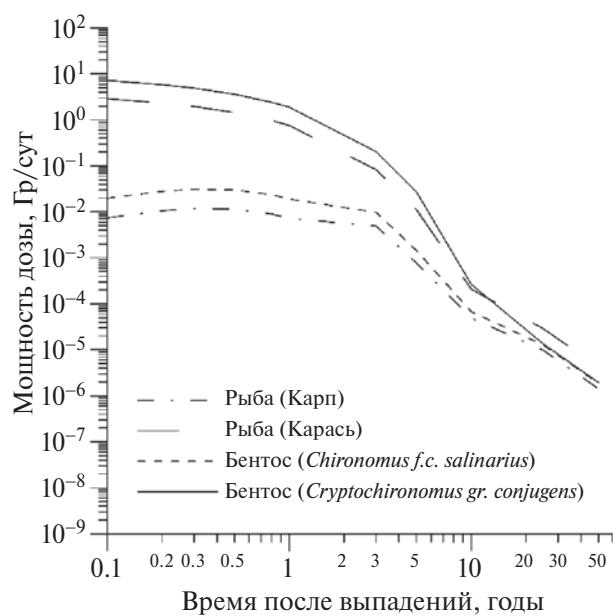
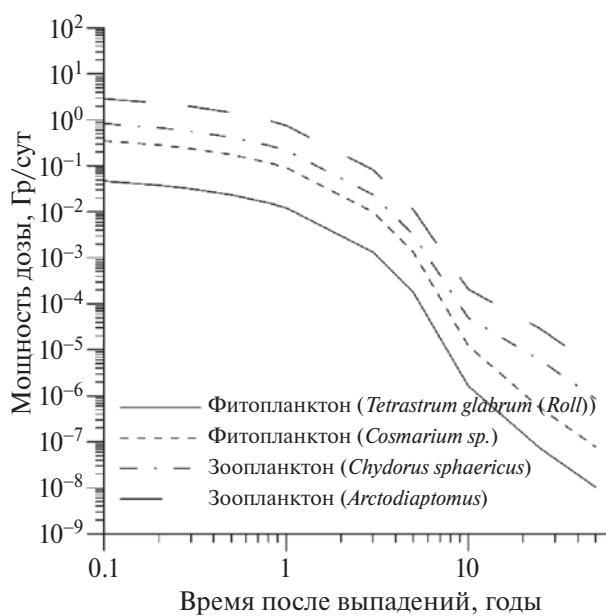


Рис. 8. Мощности дозы внутреннего облучения гидробионтов в оз. Урускуль.
Fig.8. Internal dose rates of hydrobionts in Lake Uruskul.

на к дозам облучения других водных организмов представлено на рис. 9. Из данных, представленных на рис. 9, видно, что дозы внутреннего облучения зоопланктона примерно в 10 раз больше, чем дозы облучения фитопланктона с некоторой тенденцией повышения этого отношения. Несмотря на то, что размеры организмы, относящихся к зообентосу больше размеров зоопланктона, в начальный период после загрязнения, дозы облучения зоопланктона в 2–3 раза меньше, чем дозы облучения макрообентоса.

В последующем, вследствие изменения состава радионуклидов в воде, отмечается определенное изменение этого отношения, и в период, когда ^{90}Sr определяет загрязнение водоема, дозы внутреннего облучения зоопланктона становятся примерно в 2 раза выше, чем дозы облучения макрообентоса. Отношение доз облучения зоопланктона к дозам облучения рыбы носило более сложный характер. Так, непосредственно после загрязнения водоема дозы облучения зоопланктона существенно, более чем на три порядка величины превышали дозы облучения рыбы. Затем отмечалось резкое уменьшение этого отношения и примерно к 15-му году после выпадений, дозы облучения рыбы превышали дозы облучения зоопланктона. В целом, представленные данные позволяют сделать вывод, что состав выпадений, размер организмов и их способность накапливать радионуклиды являлись основными факторами, определяющими дозы внутреннего облучения

гидробионтов как в начальный, так и в отдаленный период после загрязнения.

Суммарные дозы облучения организмов. В табл. 6 представлены дозы облучения гидробионтов в озере Урускуль на протяжении 50 лет после Кыштымской аварии. Данные табл. 6 представляют дозы для организмов разного размера и формы, отражая особенности пребывания организмов в водоеме.

В первый период после загрязнения водоема максимальные дозы облучения (2.6–8.3 Гр/сут) отмечались для бентосных организмов, несколько меньшие дозы (до 3.3 Гр/сут) были характерны для зоопланктона. Минимальные дозы на протяжении первых 100 дней после загрязнения (до 4 мГр/сут) получали рыбы. Фитопланктон (дозы до 0.5 Гр/сут) в этом ряду занимает промежуточное положение. Дозы облучения рыбы достигают максимума (14–31 мГр/сут) через 100–150 дней после выпадений, снижаясь до 8.1–20 мГр/сут к одному году после загрязнения водоема. На протяжении 50 лет после загрязнения водоема дозы облучения гидробионтов снизились от шести порядков величины (фито и зоопланктон) до примерно 100 раз (бентосоядная рыба), отражая особенности обитания организмов в водоеме. В последующем (примерно через 10 лет после загрязнения водоема) дозы облучения рыбы стали достаточно близки к уровням облучения зообентоса и зоопланктона.

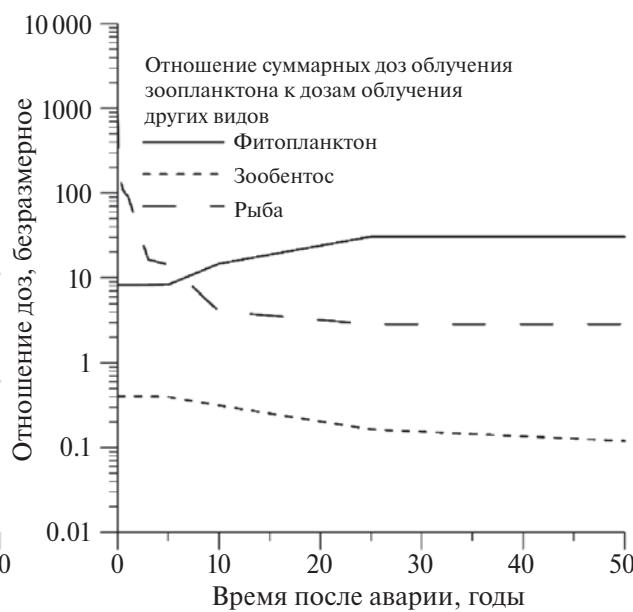
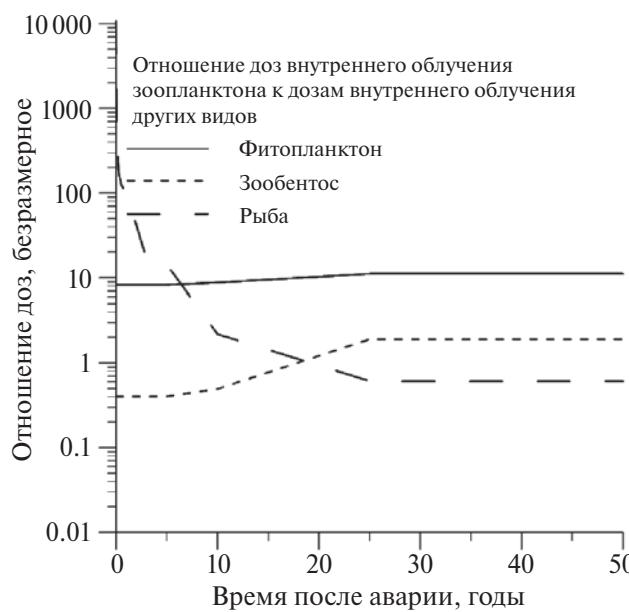


Рис. 9. Отношения доз облучения водных организмов, нормированных на дозы облучения зоопланктона.
Fig. 9. Ratios of doses to aquatic organisms normalised to zooplankton doses.

Существуют различные подходы и соответственно различные допустимые дозовые уровни, использующиеся для оценки воздействия радиации на водные организмы.

Стандарт безопасности US DOE рассматривает дозы 10 мГр/сут как безопасные для водных животных [13]. Отметим, что эта величина основана на публикации Научного комитета ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН) от 1996 г., в которой предлагается безопасная мощность дозы хронического облучения биоты 400 мкГр/день (9.6 мГр/день) [44].

Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) предложила DCRLs (*derived consideration reference levels* – DCRLs), которые определяют диапазон мощностей доз, в пределах которого существует определенный риск вредного воздействия ионизирующего излучения на особей данного вида контрольных животных или растений. Предполагается, что в пределах такого диапазона существует определенная вероятность негативного воздействия ионизирующего излучения на особей референтного животного или растения. МКРЗ устанавливает диапазон мощности дозы 0.1–1 мГр/день как разумный уровень облучения, требующий дополнительного анализа возможных эффектов у наиболее чувствительных видов водных организмов [10], тогда как в рамках проекта Европейской комиссии ERICA для всех видов биоты был предложен скрининговый критерий оценки 10 μ Гр/ч (0.24 мГр/сут). Это значение было получено в результате анализа распределения чувствительности видов на основе данных о хроническом воздействии из базы данных FREDERICA [45, 46] и используется как критерий для необходимости более точных оценок. При дозах меньших этой величины никаких дополнительных оценок не предполагается.

Анализируя данные табл. 6, можно отметить, что дозовый уровень 10 мГр/день мог превышаться в течение первых трех лет для фитопланктона и рыбы и 5 лет для зоопланктона и макрофитобентоса. Использование критерия 10 мкЗв/ч приводит к более консервативным оценкам, а превышение этого предела могло отмечаться в течение 5 лет для зоопланктона, 7–10 лет для макрофитобентоса и до 20–25 для рыбы. В то же время следует отметить, что указанные дозовые пределы оценены только для хронического облучения, а для острого воздействия они естественно должны быть несколько больше.

Вклад радионуклидов в формирование доз облучения гидробионтов. Основной вклад в облучение водных организмов в озере Урускуль вносит β -излучение (рис. 10), вклад которого близок к 100% в первые 7–8 лет после выпадений радионуклидов на зеркало водоема.

В последующем вклад β -излучения снижается, причем динамика этого снижения определяется экологической нишой, занимаемой группой организмов. В наибольшей степени это выражено для донных организмов, что связано с различной проникающей способностью β - и γ -излучения, так как перераспределение радионуклидов в донных отложениях и вынос их из слоя, в котором обитает макрофитобентос, в большей степени оказывается на дозах β -излучения. Этот эффект, хотя и в меньшей степени, оказывается на дозах облучения придонных видов рыбы, и практически на оказывается на дозах облучения организмов, обитающих в верхних слоях воды – фитопланктоне, зоопланктоне и некоторых видах рыб.

Вклад основных дозообразующих радионуклидов в облучение водных организмов озера Урускуль приведен на рис. 11. Из представленных данных видно, что вклад радионуклидов зависит от способности организмов накапливать радионуклиды, а также местообитания в водоеме.

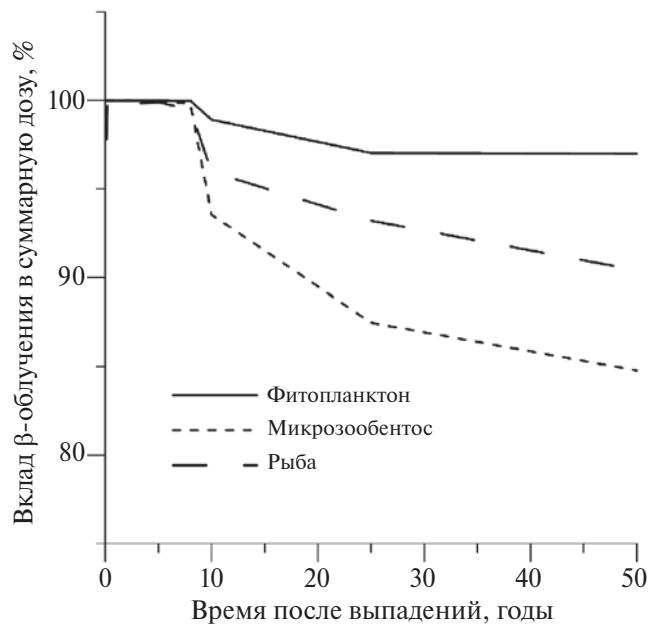


Рис. 10. Вклад β -излучения в облучение водных организмов в оз. Урускуль.

Fig. 10. Contribution of β -radiation to the exposure of aquatic organisms in Lake Uruskul.

Таблица 6. Динамика доз облучения групп гидробионтов в оз. Урускуль после аварии на химкомбинате “Маяк”, ГР/сут

Table 6. Dynamics of radiation dose rates to the groups of hydrobionts in Lake Uruskul after the accident at Mayak Chemical Combine, Gy/day

Время, годы	Фитопланктон (сфера R , мкм)		Зоопланктон (сфера R , мм)		Зообентос (цилиндр $R \times L$, мм)		Рыба (цилиндр $R \times L$, см)
	1.5	24	0.16	0.75	0.16 × 6	22 × 0.75	
0.01	5.8×10^{-2}	0.41	0.97	3.3	2.6	8.3	1.8×10^{-3}
0.1	5.0×10^{-2}	0.36	0.84	2.9	2.5	7.5	1.1×10^{-2}
0.2	4.1×10^{-2}	0.29	0.68	2.3	2.0	6.1	1.3×10^{-2}
0.3	3.4×10^{-2}	0.24	0.57	2.0	1.7	5.1	1.4×10^{-2}
0.5	2.5×10^{-2}	0.18	0.42	1.5	1.3	3.8	1.3×10^{-2}
0.8	1.7×10^{-2}	0.12	0.28	0.97	0.9	2.6	1.0×10^{-2}
1	1.3×10^{-2}	9.3×10^{-2}	0.22	0.76	0.7	2.0	8.1×10^{-3}
3	1.4×10^{-3}	1.0×10^{-2}	2.4×10^{-2}	8.3×10^{-2}	8.7×10^{-2}	2.3×10^{-1}	5.0×10^{-3}
5	1.9×10^{-4}	1.3×10^{-3}	3.2×10^{-3}	1.1×10^{-2}	1.3×10^{-2}	3.2×10^{-2}	7.8×10^{-4}
10	3.6×10^{-6}	1.4×10^{-5}	5.2×10^{-5}	2.1×10^{-4}	6.0×10^{-4}	7.8×10^{-4}	5.1×10^{-5}
25	4.8×10^{-7}	9.4×10^{-7}	6.3×10^{-6}	2.9×10^{-5}	1.6×10^{-4}	1.7×10^{-4}	1.0×10^{-5}
50	7.1×10^{-8}	1.4×10^{-7}	9.3×10^{-7}	4.2×10^{-6}	2.8×10^{-5}	2.9×10^{-5}	1.5×10^{-6}

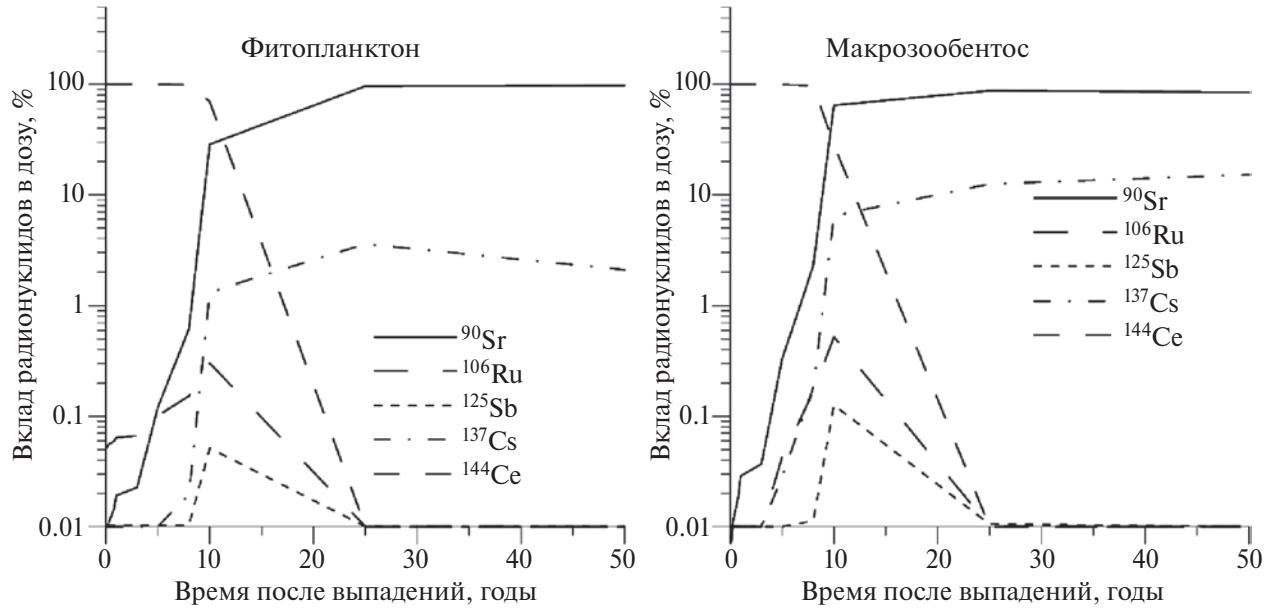


Рис. 11. Вклад радионуклидов в дозу облучения водных организмов в оз. Урускуль.
Fig. 11. Radionuclide contribution to the dose to aquatic organisms in Lake Uruskul.

Общей тенденцией является то, что вклад доз, формируемых ^{144}Ce , преобладает в течение первых 7–8 лет после загрязнения водоема. В период с 8-го по 15-й годы вклад ^{144}Ce в дозу снижается и наблюдается рост вклада ^{90}Sr , достигая паритета с вкладом ^{144}Ce к 10–15-му году после выпадений. Вклад ^{106}Ru и ^{125}Sb составлял, за исключением рыбы, менее процента.

Динамика вклада радионуклидов в облучение рыбы существенно отличается от их вклада в облучение других гидробионтов. Вклад ^{106}Ru в облучение рыбы остается значимым с первых дней после выпадений, составляя от примерно 10% в первый период после выпадений до примерно 30% к 4-му году после загрязнения оз. Урускуль. Вклад ^{144}Ce составляет около 80–90% в период загрязнения водоема, уменьшаясь до 6% к 10-му году после выпадений. Вклад в облучение рыбы ^{90}Sr становится значимым после 5-го года после загрязнения водоема, достигая 90% к 10-му году после аварии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авария на химкомбинате “Маяк” предоставила возможность для уникальных радиоэкологических исследований, включая разработку и валидацию моделей миграции радионуклидов в окружающей среде и дозиметрических моделей для оценки доз облучения природных объектов. Представленные в настоящей работе модели позволили реконстру-

ировать дозы облучения водных организмов, обитающих в замкнутом озере. Урускуль, находящемся в ближней зоне Кыштымской аварии. Показано, что соотношение между вкладом β - и вкладом γ -излучения зависело от вида организмов, особенностей их обитания в водоеме и времени после аварии. В первые годы после аварии дозы облучения всех видов гидробионтов практически полностью определялись β -излучением и только через 10 лет после выпадений вклад γ -излучения стал значимым. Вклад доз, формируемых ^{144}Ce (и его дочерним продуктом ^{144}Pr) доминировал течение первых 7–8 лет после загрязнения водоема. В период с 8-го по 15-й годы вклад ^{144}Ce снизился, и облучение водных организмов определялось ^{90}Sr и ^{137}Cs . Вклад ^{106}Ru и ^{125}Sb составлял менее процента, за исключением рыбы, для которой вклад ^{106}Ru в течение первых 4 лет после выпадений радионуклидов на зеркало водоема варьировал от 10 до 30%. Несмотря на то, что представленные модели изначально были разработаны для реконструкции доз облучения водных организмов в не-проточном водоеме, они имеют более широкое применение и могут использоваться для оценки радиационного воздействия других водных систем, таких как эстуарии или водоемы-охладители ядерных энергетических объектов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам кафедры Радиационной физики

МИФИ, проф., д-р физ.-мат. наук И.Е. Константинову, доценту, канд. хим. наук О.Г. Скотниковой, а также сотрудникам ФИБ-4 института “Биофизика” (ныне Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России), заведующему лабораторией, канд. биол. наук А.М. Скрябину и старшему научному сотруднику, канд. биол. наук Н.Г. Сафоновой за неоценимую помощь в организации и проведении этих исследований, а также обсуждение полученных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- International Commission on Radiological Protection. The 1977 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *ICRP Publication 26*. New York: Pergamon Press, 1977. 53 p.
- International Commission on Radiological Protection. The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals ICRP*. New York: Pergamon Press, 1991. 201 p.
- Алексахин Р.М., Фесенко С.В. Радиационная защита окружающей среды: антропоцентрический и экоцентрический принципы. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2004;44(1):93–103. [Alexakhin R.M., Fesenko S.V. Radiation protection of the Environment: anthropocentric and ecocentric principles. *Radiation Biology. Radioecology*. 2004;44(1):93–103. (In Russ.)]
- Fesenko S. Review of radiation effects in non-human species in areas affected by the Kyshtym accident. *J. Radiol. Prot.* 2019;39(1):1–17.
- Fesenko S.V., Alexakhin R.M., Geras'kin S.A. et al. Comparative radiation impact on biota and man in the area affected by the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *J. Environ. Radioact.* 2005;(80):1–25.
- Фесенко С.В., Алексахин Р.М., Гераськин С.А. и др. Сравнительная оценка радиационного воздействия на биоту и человека в 30-километровой зоне чернобыльской АЭС. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2004. 44(6). 618–626. [Fesenko S.V., Alexakhin R.M., Geras'kin S.A. et al. Comparative assessment of radiation impact on biota and humans in the 30-km zone of the Chernobyl NPP. *Radiation Biology. Radioecology*. 2004;44(6):618–626 (In Russ.)]
- Brechignac F., Bradshaw C., Carroll S. et al. Towards an ecosystem approach for environmental protection with emphasis on radiological hazards. *Int. Union Radioecol.* 2012;7:82.
- Алексахин Р.М., Крышев И.И., Фесенко С.В., Санжарова Н.И. Радиоэкологические проблемы ядерной энергетики. *Атомная энергия*. 1990; 68(5):320–328/ [Alexakhin R.M., Kryshev I.I., Fesenko S.V., Sanzharova N.I. Radioecological problems of nuclear power engineering. *Atomic Energy*. 1990; 68(5):320–328. (In Russ.)]
- International Commission on Radiological Protection. A Framework for Assessing the Impact of Ionising Radiation on Non-human Species. *Annals ICRP*. 33(3). Oxford: Elsevier Ltd., 2003. 187 p.
- International Commission on Radiological Protection. Environmental protection: the concept and use of reference animals and plants. *Annals ICRP*. 38(4–6). Oxford: Elsevier Ltd., 2008. 242 p.
- International Atomic Energy Agency. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. *IAEA Safety Standards Series*. GSR Part 3. Vienna: IAEA, 2014.
- Beresford N., Balonov M., Beaugelin-Seiller K. et al. An international comparison of models and approaches for the estimation of the radiological exposure of non-human biota. *Appl. Radiat. Isot.* 2008;66:1745–1749.
- United States Department of Energy. A Graded Approach for Evaluating Radiation Doses to Aquatic and Terrestrial Biota. Technical Standard DOE-STD-1153-2002. Washington DC: United States Department of Energy, 2002.
- International Commission on Radiological Protection. Dose Coefficients for Non-human Biota Environmentally Exposed to Radiation. *ICRP Publication 136*. Annals of the ICRP. 46(2). Oxford: Elsevier Ltd., 2017. 136 p.
- Ulanowski A., Proehl G., Gomez-Ros J.M. Methods for calculating dose conversion coefficients for assessing radiation exposures of terrestrial and aquatic biota. *J. Environ. Radiat.* 2008;99:1440–1448.
- Ulanowski A., Proehl G. Dosimetry for Reference Animals and Plants: current state and prospects. *Annals of the ICRP*. Proceedings of the first ICRP Symposium on the International System of Radiological Protection. 2012;41(3–4):218–232.
- Larsson C.M. An overview of the ERICA integrated approach to the assessment and management of environmental risks from ionising contaminants. *J. Environ. Radiat.* 2008;(99):1364–1370.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Volume II Scientific Annex B: Levels and effects of radiation exposure due to the accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station: implications of information published since the UNSCEAR 2013 Report. New York: United Nations, 2021.
- Алексахин Р.М. Ядерная энергия и биосфера. М.: Энергоиздат, 1982. 215 с. [Alexakhin R.M. Jadernaja jenergiya i biosfera M.: Jenergoizdat, 1993. 215 s. (In Russ.)]
- Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. и др. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры. М.: ИздАт, 2001. 752 с. [Alexakhin R.M., Buldakov L.A., Gubanov V.A. et al. Heavy

- radiation accidents: consequences and protective measures. M: IzdAt; 2001. 752 s.]
21. Шеханова И.А. Радиоэкологические аспекты защиты поверхности вод при мирном использовании ядерной энергии. Проблемы и задачи радиоэкологии животных М.: Наука, 1980. 14–35. [Shehanova IA. Radiojekologicheskie aspekty zashchity poverhnosti vod pri mirnom ispol'zovanii jadernoj energii. Problemy i zadachi radiojekologii zhivotnyh. M.: Nauka, 1980. 14–35. (In Russ.)]
 22. Ровинский Ф.Я. Поведение стронция-90 и некоторых других долгоживущих продуктов деления в непроточных водоемах: Дис. ... канд. хим. наук. Изв. № 44/9c, М: ИПГ, 1964. 162 с. [Rovinsky F.Ya. Behavior of Strontium-90 and Some Other Long-Lived Fission Products in Non-Current Water Bodies: Diss. ... Candidate of Chemical Sciences. Inv. No. 44/9c. M: IPG, 1964. 162 s. (In Russ.)]
 23. Левина С.Г., Аклеев А.В. Современная радиоэкологическая характеристика озерных экосистем Восточно-Уральского радиоактивного следа. М.: ФМБА, 2009. 264 с. [Levina S.G., Akleev A.V. Sovremennaja radiojekologicheskaja harakteristika ozernyh jekosistem vostochno-ural'skogo radioaktivnogo sleda. M.: FMBA, 2009. 264 s. (In Russ.)]
 24. Тимофеева-Ресовская Е.А. Распределение радиоизотопов по основным компонентам пресных водоемов. *Труды института экологии растений и животных*. Свердловск: УРО АН СССР, 1963;30:3–76. [Timofeeva-Ressovskaja E.A. Raspre-delenie radioizotopov po osnovnym komponentam presnyh vodoemov. *Trudy instituta jekologii rastenij i zhivotnyh*. Sverdlovsk: URO AN SSSR, 1963. 3–76. (In Russ.)].
 25. Страхов Н.М. Избранные труды. Осадкообразование в современных водоемах. М.: Наука, 1993. 396 с. [Strahov NM. Izbrannye trudy. Osadkoobrazovanie v sovremennyh vodoemah. M.: Nauka, 1993. 396 s. (In Russ.)].
 26. Анисимов И.М., Лавровский В.В. Ихиология. М.: Высш. школа, 1983. 255 с. [Anisimov I.M., Lavrovskij V.V. Ihtiologija. M.: Vysshaja shkola, 1983. 255 s. (In Russ.)]
 27. Фесенко С.В., Сафонова Н.Г., Скотникова О.Г., Скрябин А.М. Прогнозирование миграции радионуклидов в пресноводном непроточном водоеме. *Бюлл. радиац. медицины*. 1986;(4):31–38. [Fesenko S.V., Safronova N.G., Skotnikova O.G., Skryabin A.M. Predicting radionuclide migration in freshwater non-current water body. *Bulletin of Radiation Medicine*. 1986;(4):31–38. (In Russ.)]
 28. Фесенко С.В., Скотникова О.Г. Математическая модель миграции нуклидов в непроточном водоеме. Сб. Радиационная безопасность и защита АЭС. М.: Энергоиздат;1986;(10):117–122. [Fesenko S.V., Skotnikova O.G. Matematicheskaja model' migracii nuklidov v neprotocnom vodoeme. Sb. Radiacionnaja bezopasnost' i zashhita AJeS. M.: Jenergoizdat, 1986;10:117–122. (In Russ.)]
 29. Батурин В.А., Фесенко С.В., Водовозова И.Г., Константинов И.Е., Скотникова О.Г. Модель миграции радионуклидов в донных отложениях и грунте непроточного водоема. Радиоактивные изотопы в почвенных и пресноводных системах. Свердловск, 1981. С. 67–70. [Baturin V.A., Fesenko S.V., Vodovozova I.G., Konstantinov I.E., Skotnikova O.G. Model' migracii radionuklidov v donnyh otlozhenijah i grunte neprotocchnogo vodoema. Radioaktivnye izotopy v pochvennyh i presnovodnyh sistemah. Sverdlovsk, 1981. P. 67–70. (In Russ.)]
 30. Фесенко С.В., Скотникова О.Г., Скрябин А.М. и др. Моделирование долгосрочной миграции ^{137}Cs и ^{90}Sr в непроточном пресноводном водоеме. *Радиац. биология. Radioecology*. 2004;44(4):466–472. [Fesenko S.V., Skotnikova O.G., Skryabin A.M. et al. Modeling of long-term migration of ^{137}Cs and ^{90}Sr in a non-current freshwater body. *Radiation Biology. Radioecology*. 2004;44(4):466–472. (In Russ.)]
 31. Гусев Н.Г., Машкович В.П., Суворов А.М. Защита от ионизирующих излучений. М.: Атомиздат, 1980. 461 с. [Gusev NG, Mashkovich VP, Suvorov AM. Zashhita ot ionizirujushhih izluchenij. M.: Atomizdat, 1980. 461 s. (In Russ.)]
 32. Машкович В.П., Кудрявцева А.В. Защита от ионизирующих излучений. Справочник. 4-е изд., переработ. и доп. М.: Энергоатомиздат, 1995. 496 с. [Mashkovich V.P., Kudrjavceva A.V. Zashhita ot ionizirujushhih izluchenij. Spravochnik. 4-e izd., pererabot. i dop. M.: Jenergoatomizdat, 1995. 496 s. (In Russ.)]
 33. Иванов В.И. Курс дозиметрии: Учебник для вузов. 4-е изд. переработ. и доп. М.: Энергоатомиздат, 1988. 400 с. [Ivanov V.I. Kurs dozimetrii: Uchebnik dlja vuzov. 4-e izd., pererabot. i dop. M.: Jenergoatomizdat, 1988. 400 s. (In Russ.)]
 34. Баранов В.Ф. Дозиметрия электронного излучения. М.: Атомиздат, 1974. 232 с. [Baranov V.F. Dozi metrija elektronnogo izluchenija. M.: Atomizdat, 1974. 232 s. (In Russ.)]
 35. Руководство по радиационной защите для инженеров. М.: Атомиздат, 1973. 288 с. [Rukovodstvo po radiacionnoj zashhite dlja inzhenerov. M.: Atomizdat, 1973. 288 s.]
 36. Kastner J., Hukho R., Ostman B.G. Thermoluminescent internal β -ray dosimetry. *Radiat. Res.* 1967;32:625–640.
 37. Радиационная дозиметрия. Под ред. Дж. Хайна, Г. Браунелла. М.: Иностранная литература, 1958. 758 с. [Radiation dosimetry. G.J Hine and G.L. Brownell (Editors). 1956. New York: Academic Press, 932 s. (In Russ.)]
 38. Колобашкин В.М., Рубцов П.М., Александров В.Г., Ружанский П.А. Бета-излучение продуктов деления. Справочник. М.: Атомиздат, 1978.

- 472 с. [Kolobashkin V.M., Rubtsov P.M., Alek-sankin V.G., Ruzhanskij P.A. Beta-izluchenie produk-tov delenija. Spravochnik. M.: Atomizdat, 1978. 472 s. (In Russ.)].
39. Kryshev A.I. Model reconstruction of ^{90}Sr concentrations in fish from 16 Ural lakes contaminated by the Kyshtym accident of 1957. *J. Environ. Radiat.* 2003;64(1):67–84.
40. Teien H.-C., Kashparova O., Salbu B. et al. Seasonal changes in uptake and depuration of ^{137}Cs and ^{90}Sr in silver Prussian carp (*Carassius gibelio*) and common rudd (*Scardinius erythrophthalmus*). *Sci. Total. Environ.* 2021;786:147280.
41. Куликов Н.В., Молчанова И.В. Континенталь-ная радиоэкология. М.: Наука, 1975. 183 с. [Ku-likov N.V., Molchanova I.V. Kontinental'naja radio-ekologija. M.: Nauka, 1975. 183 s. (In Russ.)]
42. Тимофеева-Ресовская Е.А. Труды Института биологии УФАН СССР. 1963; 30:23–48. [Timofe-eva-Ressovskaya E.A. Trudy Instituta biologii UFAN SSSR. 1963:30; 23–48. (In Russ.)]
43. Howard B.J., Beresford N.A., Copplestone D. et al. The IAEA handbook on radionuclide transfer to wild-life. *J. Environ. Radiat.* 2013;121:55–74.
44. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and ef-fects of ionizing radiation. United Nations Scientifc Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 1996 Report to the General Assembly, with scientific annexes, ANNEX: Effects of radiation on the environment. New York: UNSCEAR, 1996. 85 p.
45. Andersson P., Beaugelin-Seiller K., Beresford N.A. et al. Deliverable 5: Numerical Benchmarks for Pro-tecting Biota from Radiation in the Environment: Proposed Levels, Underlying Reasoning and Recom-mendations. Report for the PROTECT Project. EC Contract Number: 036425 (FI6R). Centre for Ecology & Hydrology-Lancaster, Lancaster, 2008.
46. Garnier-Laplace J., Della-Vedova C., Andersson P. et al. A multi-criteria weight of evidence approach for deri-ving ecological benchmarks for radioactive substances. *J. Radiol. Prot.* 2010;30:215–233.

Reconstruction of Radiation Doses to Freshwater Organisms Contaminated after the Accident at the “Mayak” Chemical Plant

S. V. Fesenko*

Federal State Budgetary Institution “All-Russian Research Institute” of the National Research Center
“Kurchatov Institute”, Obninsk, Russia
*E-mail: Corwin_17F@mail.ru

A mathematical model of radionuclide migration in freshwater bodies and dosimetric models for estimating exposure of the aquatic organisms (phytoplankton, zooplankton, zoobenthos and fish) are presented. The results of reconstruction of radiation doses to aquatic organisms living in non-current Uruskul Lake, located in the near zone of the Kyshtym accident are presented. The contributions of various radionuclides, as well as internal and external exposure to the formation of doses to aquatic organisms during 50 years after radionuclides entering the body of water are estimated.

Keywords: non-current freshwater water body, dose, radionuclide, mathematical modeling, aquatic organisms

**РЕШЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
“АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИАЦИОННОЙ БИОЛОГИИ.
МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭФФЕКТОВ”,
ДУБНА, 16–18 ОКТЯБРЯ 2024 г.**

DOI: 10.31857/S0869803124060093, **EDN:** NCGQNX

Международная конференция “Актуальные проблемы радиационной биологии. Модификация радиационно-индуцированных эффектов” состоялась в г. Дубна 16–18 октября 2024 г. Организаторами конференции являлись Российская академия наук (Научный совет по радиобиологии при ОФ РАН, Радиобиологическое общество РАН) и ОИЯИ (Лаборатория радиационной биологии). Оргкомитет возглавляли чл.-корр. РАН Е.А. Красавин и академик РАН И.Б. Ушаков.

В работе конференции приняли участие более 100 ученых очно и около 40 онлайн из России, Беларуси, Армении, Азербайджана, Вьетнама, Кубы, Узбекистана. Участники заседаний представляли научные центры и институты Российской академии наук, Академий наук Беларуси, Армении и Азербайджана, ОИЯИ, ФМБА России, НИЦ “Курчатовский институт”, Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, ряда российских университетов и Ереванского государственного университета, научные центры и лаборатории Минздрава РФ, МО РФ и других ведомств.

Научная программа конференции выполнена полностью: были заслушаны пять пленарных докладов, 52 устных доклада (из них 18 онлайн), представлены 10 стендовых докладов. Сборник материалов конференции опубликован (Дубна: ОИЯИ, 2024. 244 с.) и представлен в интернете по ссылке http://www1.jinr.ru/Proceedings/LRB_Conference2024.pdf

В конференции принимали участие 32 молодых ученых; был проведен конкурс докладов молодых ученых.

В докладах участников конференции были представлены и обсуждены современные данные, полученные в результате изучения фунда-

ментальных основ модифицирующего влияния факторов физической и химической природы на радиационно-индуцированные эффекты в генетике, радиационной медицине и космической радиобиологии, а также их практических применений; фундаментальных основ разработки противолучевых средств. Проблема модификации биологического действия ионизирующих излучений является в настоящее время важной и актуальной в связи с постоянным расширением сфер применения ионизирующих излучений, а также в связи со сложной современной геополитической обстановкой и повышенной угрозой радиационного загрязнения окружающей среды.

Лучевая терапия на протяжении многих лет продолжает оставаться одним из основных методов лечения злокачественных новообразований. В последние годы значение лучевой терапии возрастает вследствие роста количества онкологических заболеваний во всем мире, в том числе в Российской Федерации, и в связи с внедрением новых типов ионизирующих излучений в лечебный процесс. Одновременно возрастает и роль радиобиологических исследований, лежащих в основе совершенствования лучевой терапии. Представленные на конференции доклады продемонстрировали высокий уровень исследований, направленных на разработку новых радиосенсибилизаторов опухолевых клеток и радиопротекторов для нормальных клеток/тканей с целью повышения эффективности лучевой терапии и снижения лучевых осложнений, причем не только при использовании традиционных (фотонных) ионизирующих излучений, но и протонного излучения.

На конференции рассматривались основные вопросы радиационной безопасности пилотируемых космических полетов. В планируемых в настоящее время межпланетных полетах, в том числе в предстоящих экспедициях

на Луну, значения обобщенных эквивалентных доз от галактических космических лучей (ГКЛ), а также суммарный радиационный риск в течение жизни космонавтов существенно возрастают. Это требует разработки новых материалов для физической защиты космических кораблей и станций, а также применения средств медико-биологической защиты экипажей с помощью новых фармакологических препаратов, предназначенных не столько для случаев острого облучения, сколько для длительного и постоянного низкоинтенсивного облучения. Радиопротекторов для тяжелых ядер ГКЛ пока в мире нет.

Актуальность тематики секции, посвященной проблеме защиты от действия радиации и поиска противолучевых препаратов подтверждается количеством докладов ученых из разных учреждений. В подавляющем большинстве выступлений приведены результаты не только фундаментальной, но и практической направленности.

В результате состоявшейся дискуссии участники конференции приняли решение:

1. Признать важными и актуальными и продолжить фундаментальные исследования модифицирующего влияния факторов различной природы на индуцированные радиацией биологические эффекты.

2. Отметить перспективность дальнейших фундаментальных исследований в области лучевой терапии по следующим направлениям:

- развитие и оптимизация сочетанных методов лучевой терапии с использованием комбинированного действия различных радиомодификаторов ионизирующих излучений;

- выяснение молекулярно-клеточных механизмов действия различных типов ионизирующих излучений, их сочетаний друг с другом и комбинаций с другими воздействиями на опухолевые и нормальные клетки/ткани;

- совершенствование комбинированных методов радио-, химио- и иммунотерапии;

- поиск индивидуальных биомаркеров радиорезистентности злокачественных новообразований, позволяющих создавать высокоэффективные подходы к персонализированному лечению онкологических больных.

3. Считать актуальной и неотложной задачей разработку новых нормативных документов по радиационной безопасности человека в полетах к Луне и пребывания экипажа на Луне различной продолжительности в периоды максимума и минимума солнечной активности.

Обратиться в ФМБА России и Госкорпорацию “Роскосмос” с предложением о разработке нового документа “Ограничение облучения космонавтов при освоении Луны”.

4. Провести изучение возможности синергизма действия ингалированной лунной пыли и высокогенеретических заряженных частиц космического излучения в отношении риска развития таких отдаленных эффектов как злокачественные опухоли легких и органов желудочно-кишечного тракта, кардиофиброз и нейродегенеративные заболевания.

5. Считать наиболее актуальными в разработке и внедрении противолучевых средств в настоящее время следующие направления:

- создание радиозащитных средств/рецептур на основе метаболитов обратимых ингибиторов NO-синтазы в ряду S-[2-алкил(арил)сульфонил]-производных S-этил(винил)-изотиомочевины, производных флагеллина, цитокинов, стероидных гормонов, растительных средств;

- разработка и внедрение в практику радиомитигаторов, которые могут применяться как до, так и в ранние сроки после облучения в поражающих дозах (в настоящее время в РФ отсутствуют официально зарегистрированные противолучевые препараты, которые можно применять в качестве средств экстренной (ранней) терапии лучевых поражений);

- восстановление регистрации и производства разработанных в нашей стране противолучевых средств, прежде всего радиомитигатора — рекомбинантного интерлейкина-1 бета (препарат “Беталейкин”);

- доведение до уровня медицинского препарата такого средства как Т-1023 (МРНЦ им. А.Ф. Цыба);

- расширение сферы разработки противолучевых средств от чрезвычайных ситуаций к другим актуальным областям медицины: разработка средств для профилактики и лечения побочных эффектов/осложнений лучевой и химиолуче-

вой терапии опухолей, поиск противолучевых средств среди препаратов, применяющихся в общеклинической практике.

6. Продолжить оценку эффективных доз (ED-50, ED-90) противолучевых средств, рекомендуемых для человека в условиях возможного острого воздействия редкоионизирующего излучения.

7. Продолжить разработку биомаркеров повышенной радиорезистентности (БПР) для экстраполяции эффективных доз противолучевых средств с экспериментальных животных на человека:

- оптимизировать для протекторов с гипоксическим механизмом действия методику измерения с этой целью показателей кровообращения (артериальное давление, частота сердечных сокращений);
- для восстановления возможности измерения показателя снижения напряжения свободного кислорода в костном мозге и подкожной клетчатке разработать отечественный измерительный платиновый электрод.

8. С учетом современной международной обстановки рассмотреть возможности углубленного исследования экологических последствий глобальной ядерной войны, а также вторичных радиационных эффектов в облученных экосистемах, в том числе, феномена ядерной зимы.

9. Обратиться в соответствующие государственные организации (Минобрнауки РФ, Минздрав РФ, ФМБА России, Росатом и др.), а также в частные структуры с обоснованными предложениями стимулировать грантовую финансовую поддержку перечисленных выше фундаментальных радиобиологических исследований.

10. Утвердить итоги конкурса докладов молодых ученых и считать лучшими (по секциям конференции) следующих участников конкурса:

В.А. Аникину ИТЭБ РАН), М.П. Зарубина (ЛЯП ОИЯИ), М.В. Трошину (МРНЦ им. А.Ф. Цыба), О.С. Цымбал (СБН центр ФМБА России).

Первое место за стендовый доклад присудить А.А. Осипову (ИХФ РАН).

11. Содействовать восстановлению научных контактов с радиобиологами стран ближнего зарубежья, в том числе с учеными Азербайджана, Армении и Беларуси, организовать проведение совместных научно-исследовательских работ.

12. Одобрить проведение ежегодных традиционных международных научных конференций цикла “Актуальные проблемы радиационной биологии”. Обсуждение самых современных результатов фундаментальных исследований в отдельных областях радиобиологии позволяет подвести итоги, выявить новые проблемы, наметить пути дальнейшего развития исследований.

Внести в план мероприятий Научного совета по радиобиологии на 2025 год Международную конференцию “Актуальные проблемы радиобиологии. Ускоренные заряженные частицы и нейтроны в радиобиологии”, приуроченную к 20-летию организации Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ (Дубна, октябрь 2025 г.)

13. Опубликовать подготовленное в течение 2024 г. под руководством академика И.Б. Ушакова собрание лекций по радиационной биологии для ВУЗов страны как “Национальное руководство по радиобиологии”.

14. Активно поддержать статьями и участием в рецензировании журнал “Радиационная биология. Радиоэкология”, находящийся в стадии реформирования (возврат в ведение РАН издательства “Наука”) и смены главного редактора.

Ответственные секретари
Оргкомитета конференции,
В.И. Найдич, И.В. Кошлань