

ISSN 0869-8031

Том 63, Номер 1

Январь - Февраль 2023



РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ РАДИОЭКОЛОГИЯ



www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 63, номер 1, 2023

Радиационная эпидемиология

Избыточный относительный риск смертности от болезней системы кровообращения после облучения. Сообщение 1. Обзор обзоров и мета-анализов, декларирующих эффекты малых доз

А. Н. Котеров, Л. Н. Ушенкова, А. А. Вайнсон, И. Г. Дибиргаджиев, А. П. Бирюков

3

Общая радиобиология

Анализ неопределенностей расчетов эффективности радиационных повреждений ДНК

Ю. А. Эйдельман, И. В. Сальников, С. Г. Андреев

34

Экспериментальное и математическое моделирование пограничных изменений в головном мозге при радиационных воздействиях

В. П. Федоров, И. Б. Ушаков

47

Радиационная генетика

Связь однонуклеотидных полиморфизмов генов контроля апоптоза и клеточного цикла с риском развития злокачественных новообразований у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию

Е. А. Блинова, М. А. Янишевская, А. В. Корченкова, А. В. Аклев

60

Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей

Высокая термочувствительность клеток MDA-MB-231 как предпосылка для терморадисенсибилизации трижды негативного рака молочной железы в клинической практике

А. О. Якимова, А. Е. Кабаков

71

Неионизирующие излучения

Стимуляция пролиферации мезенхимальных стволовых клеток из бедренной кости крыс Wistar наносекундным микроволновым излучением: зависимость от количества импульсов

А. А. Гостюхина, М. А. Большаков, А. В. Самойлова, О. С. Дорошенко, М. В. Светлик, О. П. Кутенков, К. В. Зайцев, В. В. Ростов

80

Радиоэкология

Содержание тория в наземных и пресноводных организмах: Обзор мировых данных

С. В. Фесенко, Е. С. Емлютина

87

Радионуклиды

Тритий в водной системе поймы реки Пышма

М. Я. Чеботина

101

Краткие сообщения

Сравнительная оценка содержания плутония и радиоцезия в мышцах хариуса (*Thymallus baicalensis*) р. Енисей

Т. А. Зотина, М. С. Мельгунов, Д. В. Дементьев, Ю. В. Александрова

108

Хроника

Памяти Владислава Георгиевича Петина (29.12.1939–25.10.2022)

111

Contents

Vol. 63, No. 1, 2023

Radiation Epidemiology

Excess Relative Risk of Mortality from Diseases of the Circulation System after Irradiation.
Report 1. Overview of Reviews and Meta-analysis Declared Effects of Low Doses

A. N. Koterov, L. N. Ushenkova, A. A. Wainson, I. G. Dibirgadzhev, A. P. Biryukov 3

General Radiobiology

Calculation of Radiation-induced DNA Damage Efficiency. Analysis of Uncertainties

Yu. A. Eidelman, I. V. Salnikov, S. G. Andreev 34

Experimental and Mathematical Modeling of Borderline Changes in the Brain
under Radiation Exposure

V. P. Fedorov, I. B. Ushakov 47

Radiation Genetics

Association Between Single Nucleotide Polymorphisms of Apoptosis
and Cell Cycle Control Genes and the Risk of Cancer Development
in Chronically Exposed Persons

E. A. Blinova, M. A. Yanishevskaya, A. V. Korechenkova, A. V. Akleyev 60

Radiobiological Bases of Radiation Therapy of Tumors

High Thermosensitivity of MDA-MB-231 Cells as a Prerequisite
for Thermoradiosensitization of Triple-negative Breast Cancer
in Clinical Practice

A. O. Yakimova, A. E. Kabakov 71

Неионизирующие излучения

Stimulation of Mesenchymal Stem Cells Proliferation from the Femur
of Wistar Rats by Nanosecond Microwave Radiation: Dependence
on the Number of Pulses

*A. A. Gostyuhina, M. A. Bolshakov, A. V. Samoylova, O. S. Doroshenko,
M. V. Svetlik, O. P. Kutenkov, K. V. Zaitsev, and V. V. Rostov* 80

Radioecology

Thorium Concentrations in Terrestrial and Freshwater Organisms:
A Review of the World Data

S. V. Fesenko, E. S. Emlyutina 87

Radionuclides

Tritium in the Water System of the Pyshma River Floodplain

M. Ya. Chebotina 101

Brief Reports

Comparative Estimate of Plutonium and Radiocesium in Muscle of Grayling
(*Thymallus baicalensis*) of the Yenisei River

T. A. Zotina, M. S. Melgunov, D. V. Dementyev, Yu. V. Alexandrova 108

Chronicle

In Memory of Vladislav Georgievich Petin (29.12.1939–25.10.2022)

111

УДК [616-005 + 616.1 + 616.12-008]:613.648.4

ИЗБЫТОЧНЫЙ ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ. СООБЩЕНИЕ 1. ОБЗОР ОБЗОРОВ И МЕТА-АНАЛИЗОВ, ДЕКЛАРИРУЮЩИХ ЭФФЕКТЫ МАЛЫХ ДОЗ[#]

© 2023 г. А. Н. Котеров^{1,*}, Л. Н. Ушенкова¹, А. А. Вайнсон², И. Г. Дибиргаджиев¹,
А. П. Бирюков¹

¹ ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия

*e-mail: govorilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 18.02.2022 г.

После доработки 02.11.2022 г.

Принята к публикации 09.11.2022 г.

Обзор из двух сообщений посвящен проблеме значимости избыточных относительных рисков (ERR) в расчете на 1 Гр/Зв для смертности от болезней системы кровообращения для различных облученных контингентов с позиции эпидемиологии и в аспекте эффектов малых доз радиации. В Сообщении 1 выполнен обзор обзоров и мета-анализов, вкупе с ключевыми исследованиями, по этой теме. В большинстве источников 2005–2021 гг. (публикации М.Р. Little и соавт. и др.) обнаруживается идеологический уклон в сторону эффектов малых доз радиации (отмечается в заголовках или резюме почти всех работ), причем нередко выявилось отсутствие понимания о принятой международными организациями верхней границе этого диапазона для радиации с низкой ЛПЭ (до 0.1 Гр согласно НКДАР, МКРЗ, BEIR и др.). В отобранных М.Р. Little и соавт. для обзоров и мета-анализов источниках наблюдаются как абсурдные величины ERR на 1 Гр, так и неправомерные пересчеты показателя, оцененного в оригиналах на 0.1 Гр. Представлены примеры некорректности подобного пересчета, поскольку ERR на 1 Гр, рассчитанные для диапазонов меньших доз, могут отличаться от показателей для диапазонов больших доз во много раз, и это системный феномен, несмотря на все декларации о линейной беспороговой концепции. Выборка источников для мета-анализов, использованная М.Р. Little и другими авторами (2010–2020), нарушает принципы однородности (объединены контингенты с радиотерапией (в том числе дети со стригущим лишаем) с шахтерами, ликвидаторами аварии на Чернобыльской АЭС и пр.), представляя собой иллюстрацию мема критиков мета-аналитических подходов (“объединение яблок с апельсинами”). Полученные в результате мета-анализов величины ERR на 1 Гр для болезней системы кровообращения в целом и для их отдельных типов по эпидемиологическим шкалам рисков (шкала R.R. Monson, 1980; 1990) являются либо незначимыми (ERR = 0–0.2), либо, редко, находящимися на границе слабых ассоциаций (ERR = 0.2–0.5). Анализ данных по обзорам и мета-анализам на тему не выявил источников, в которых исследовались бы эффекты, ограниченные диапазонами малых доз. Почти во всех случаях, за некоторыми исключениями (шахтеры с экспозицией радона, когорты с абсурдными рисками и т.п.), верхняя граница диапазона для групп в выборках находилась в районе либо средних (0.1–1 Гр), либо высоких (>1 Гр) доз. Анализ практически всех публикаций на тему по работникам ПО “Маяк” (Т.В. Азизова и соавт.; 2010–2018; 31 источник) продемонстрировал отсутствие исследований рисков для групп с малыми дозами внешнего облучения (до 0.1 Гр), за исключением работ 2014 и 2018 г., в которых установлены или обратные, или слабые эффекты при отсутствии дозовой зависимости. Таким образом, никакие выборки в обзорах и мета-анализах, равно как и данные для ПО “Маяк”, не дают материалов по соответствующему влиянию малых доз, несмотря на сложившееся общее представление о его “доказанности”. Сделан вывод, что следует придерживаться положений международных организаций (НКДАР, МКРЗ, NCRP, BEIR и др.), согласно которым порог увеличения смертности от болезней системы кровообращения равен не менее чем 0.5 Гр, и далее вопрос об их лучевой атрибутивности для малых доз поднимать нецелесообразно.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, избыточные относительные риски, радиация, малые дозы, обзоры и мета-анализы

DOI: 10.31857/S0869803123010095, EDN: LXMUMO

[#] Публикуется в авторской редакции.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания системы кровообращения (сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и др.) являются главной причиной смертности во многих развитых странах, а их фоновый уровень очень высок [1, 2]. Поэтому вопрос о влиянии облучения на частоту указанных патологий как для населения, так и для различных профессиональных контингентов, приобретает особую актуальность: ведь даже малое увеличение относительных рисков способно привести к значительным абсолютным рискам [1]. Однако, несмотря на более чем 60-летнее исследование действия радиации на сердечно-сосудистую систему (в эксперименте, после радиотерапии, у пострадавших от атомных бомбардировок и др. [1, 2]), к настоящему времени [1–6] отсутствует однозначное понимание зависимости “доза–эффект” как для острого, так и для хронического радиационного воздействия. Считалось, что основой для эпидемиологических последствий в данном случае служат тканевые, детерминированные эффекты облучения, характеризующиеся порогом [2, 7, 8], но в последние годы в отношении этого, ранее бесспорного положения, допускаются сомнения [1].

Твердо доказаны эффекты воздействия радиации на сердечно-сосудистую и цереброваскулярную системы только при дозах порядка единиц – десятков грей [1–8]. Для японской когорты кривая “доза–эффект” ниже 0.5 Гр характеризуется значительной неопределенностью [1, 2], причем для сердечных патологий порог составил 2.6 Гр, а для цереброваскулярных – 0.75 Гр [1, 9]. В результате в тематических сообщениях Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР; UNSCEAR), конкретно в НКДАР-2006 [10] и в НКДАР-2010 [11], сказано, что “имеющихся научных данных недостаточно, чтобы установить причинно-следственную связь между ионизирующим излучением и сердечно-сосудистыми заболеваниями при дозах менее 1–2 Гр” (точная цитата из [10])¹ (список примечаний идет после основного текста).

Последующие дополнения в НКДАР-2019 (издано в 2020 г.) [1] не изменили картину, причем подчеркивается, что, вследствие вероятной детерминированности указанных заболеваний, вряд ли есть возможность экстраполяции эффектов больших доз в диапазон малых. Последнее подкрепляется также тем, что, в отличие от экспозиций более высокой величины, для малых доз (до 0.1 Гр радиации с низкой ЛПЭ [12]) ныне никто не смог представить правдоподобный радиобиологический механизм эффекта [3].

В публикации 118 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ; ICRP), посвященной тканевым (детерминированным) эффектам радиации (2012) [7], декларируется порог эф-

фекта для циркуляторных патологий при дозе в 0.5 Гр, приводящей к индукции сердечно-сосудистых или цереброваскулярных патологий у 1% облученной популяции спустя более десяти лет после экспозиции [7, 8] (на наш взгляд, подобные уровни риска вряд ли доказуемы). Поскольку не ясно, равнозначна ли величина порога для острого, фракционированного и хронического облучения, то предполагается, что пороговая доза во всех случаях одинакова – 0.5 Гр [7]².

Сходной позиции относительно пороговой дозы в 0.5 Гр придерживается и National Council on Radiation Protection and Measurements, США (NCRP-171 [13], NCRP Commentary No 27 [14]³ и др.), и Environmental Protection Agency США (EPA) [15]⁴ (цитировано по [4]).

Забегаая вперед, следует отметить, что, на наш взгляд, все данные для эпидемиологического вывода о зависимости “доза–эффект” применительно к названным патологиям, по крайней мере для практики здравоохранения и радиационной безопасности, давно имеются, но великое множество обзоров (2005–2021) [3–6, 16–25] и даже мета-анализов [4, 7, 18, 20, 21, 24], в большинстве своем не способствуют прояснению вопросов как о влиянии на циркуляторные патологии малых доз радиации, так и о реальной значимости воздействия радиационного фактора на этот показатель у населения и у профессионалов.

Как будет видно ниже, синтетические исследования (обзоры и мета-анализы) радиационных рисков сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, даже представленные в документе ICRP-118 [7], основываются на механическом объединении показателей для не слишком объединяемых когорт: от подвергавшихся радиотерапии в детстве лиц до жертв атомной бомбардировки, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, шахтеров урановых рудников и др. (2005–2021) [4–6, 16–25].

Целью представленного исследования в двух сообщениях является как обзор подобных изысканий (обзоров и мета-анализов) с их порой сомнительными моментами (сообщение 1), так и объединяющий анализ данных для более гомогенной и по характеристикам, и по условиям воздействия группы – работников ядерной индустрии различных стран (сообщение 2).

ТЕРМИНОЛОГИЯ И КОДЫ ВОЗ
ДЛЯ ИССЛЕДУЕМОГО ПОКАЗАТЕЛЯ

Официальное обобщающее наименование “Болезни системы кровообращения” [20] (англ. “Diseases of the Circulatory System” [26, 27]) охватывает все патологии указанной системы, от различных видов ревматизма и гипертонии до массы сердечных, цереброваскулярных и сосудистых за-

болеваний с присвоенными кодами 390–459 (класс VII) международной классификации болезней ICD-9 (МКБ-9) [26, 27] и кодами I00–I99 (класс IX) более поздней системы ICD-10 (МКБ-10) [27]. Объектом нашего исследования являются названные патологии *именно в сумме*, хотя в огромной массе отечественных работ, посвященных работникам ПО “Маяк”, нередко использовался дифференцированный подход — отдельно изучалась смертность только от ишемической болезни сердца (например, [28]), или только от цереброваскулярных патологий (например, [29]) и т.п. (например, [30]).

В русскоязычных публикациях по работникам ядерной индустрии, как правило, используется официальный термин “Болезни системы кровообращения” [31], но в соответствующих англоязычных источниках классификационное наименование ВОЗ “Diseases of the circulatory system” встретилось нам только в отдельных случаях [16, 32, 33] (и однократно в [4]). В западных публикациях не затрудняют себя жесткой терминологией и применяют следующие производные (представлены только использованные в настоящем обзоре источники)

“All disease of circulatory system” [34];

“All circulatory disease” [35, 36];

“Circulatory system disease” [37, 38];

“Circulatory diseases” [1, 4–7, 16, 18, 20–23, 39–45].

Еще применяется наименование “Cardiovascular diseases” (т.е. сердечно-сосудистые заболевания [46, 47]) [6, 10, 11, 20, 45–50], причем в большинстве случаев как полный синоним “Diseases of the Circulatory System” (ICD-9: 390–459) [10, 11, 19, 45, 48–50], хотя в некоторых работах все же имелся уклон на ишемическую болезнь сердца и инфаркт миокарда [46, 47] (такие дифференцированные исследования в наш анализ не включались). В этом плане проведенное нами в разделе “Введение” и в публикации [51] деление официальной конструкции “Болезни системы кровообращения” (или “Циркуляторные патологии” [51–53]) на кардиоваскулярные, цереброваскулярные и др. заболевания, при некой ограниченности, может быть оправданным⁵.

Как видим, наблюдается определенная неоднозначность (целое принимается за части, и наоборот), причем использование терминологии ВОЗ применительно к предмету действительно не является в западных работах обязательным, и это касается даже документов международных организаций. Например, в ICRP-118 [7] и в документе комитета США BEIR-VII (2006) [45] в основном фигурируют “Circulatory disease”, но во втором документе наравне встречаются и “Cardiovascular diseases”, причем различия не проводятся. В НКДАР-2006 и в НКДАР-2010 преобладает послед-

нее наименование [10, 11], однако в НКДАР-2019 рассматриваются уже “Circulatory disease” [1].

Судя по числу ссылок, стихийно более распространен (1995–2021 гг. [1, 4–7, 16, 18, 20–24, 39–45]) термин “Circulatory diseases”, русскоязычным аналогом которого являются “Циркуляторные патологии”. Однако последнее наименование не обнаруживается в весомых источниках Рунета, за исключением случаев как бы механического перевода (калек) иностранных медицинских статей, материалов on-line с медицинских сайтов (видимо, тоже калек), публикаций по ветеринарии (ссылки не приводятся) и трех наших более ранних работ [51–53]. То есть, хотя используемый нами ранее русскоязычный термин “Циркуляторные патологии” и представляется более предпочтительным, чем громоздкое официальное “Болезни системы кровообращения”, в связи с нераспространенностью первого термина здесь он использоваться почти не будет. Но всегда следует иметь в виду вышеприведенные терминологические аналоги-прототипы, чтобы точно понимать, какие заболевания подразумевались авторами работ, если они не привели коды ICD.

В целом ряде эпидемиологических исследований болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии представлены отдельно данные как для этих заболеваний *в целом* (что, как сказано, является объектом настоящего исследования), так и отдельно для ишемической болезни сердца, цереброваскулярных патологий, изредка инсульта/инфаркта головного мозга, атеросклероза и пр. [32–34, 37, 38, 40–44, 48–50].

ОБЗОРЫ И МЕТА-АНАЛИЗЫ ПО РИСКУ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ ДОЗАХ

Статус авторов

Данный подраздел введен для того, чтобы никто не сомневался, что нами взяты основные мировые научные источники на тему.

Обильный соответствующий материал (2005–2021) [4–6, 16–25] представлен в основном тремя группами ведущих исследователей, сведения про которых приведены далее в хронологическом порядке опубликованных ими источников.

А. Paul McGale и Sarah C. Darby [16, 17] из Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit, University of Oxford, UK. Первый автор является медицинским статистиком. Сведения про его научные регалии на обнаружены [54], но, согласно поиску в PubMed, он активно проводит эпидемиологические изыскания. Вторым автор, профессор медицинской статистики S.C. Darby, является одним из ведущих британских эпидемиологов: мета-анализ данных по рандомизиро-

ванным контролируемым испытаниям методов терапии рака молочной железы, эффекты лучевой терапии и хирургии, определение риска сердечных заболеваний как побочных эффектов радиотерапии и пр. [55]. Оценке лучевых эффектов по частоте циркуляторных патологий посвящена не одна публикация S.C. Darby и соавт. [16, 17, 56]. Два названных автора и их относительно непринципиальные ранние обзоры на тему [16, 17] рассмотрены здесь для полноты картины.

Б. Mark P. Little из Division of Cancer Epidemiology and Genetics at the National Cancer Institute, USA, является одним из наиболее известных авторов в области радиационной эпидемиологии, хотя по образованию он математик и статистик [57]. В последние десятилетия занимает ведущие позиции в сфере оценки и моделирования эффектов малых доз радиации на частоту раков и неопуховидных патологий. Авторитет этого исследователя подкрепляется его членством и участием в комитетах и комиссиях, связанных с медико-биологическими эффектами облучения, как национальными — США, Великобритании, так и международными [57]:

- National Committee on Radiation Protection and Measurements Committee (NCRP);
- United Kingdom Health Protection Agency's Advisory Group on Ionising Radiation (AGIR);
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR);
- МАГАТЭ (IAEA);
- МКРЗ (ICRP); как консультант (например, сообщения ICRP-118 [7]);
- UK Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE).

Соавторами М.Р. Little в его многочисленных обзорах и мета-анализах, посвященных болезням системы кровообращения после облучения, являлись, по сути, все главные исследователи, проводящие оценки соответствующих показателей на уровне разных стран или, как Е. Cardis, для интернациональных когорт. В трех иных подобных работах — в документе от Advisory Group on Ionising Radiation (AGIR-2010) из Великобритании [18] и в обзорах интернациональных коллективов авторитетных исследователей (Kreuzer M. et al., 2015 [25]; Tapio S. et al., 2021 [6]), М.Р. Little, являясь соавтором, также, по-видимому, многое определял в идеологии. В некоем “пиковом” систематическом обзоре и мета-анализе Little M.P. et al., 2012 [21] участвовали 27 ведущих эпидемиологов из следующих стран: США, Великобритании, Германии, Испании, России (три автора), Украины, Франции, Швеции и Японии. Сходная картина, хотя и менее масштабная, наблюдается для интернационального соавторства и в ряде других публикаций М.Р. Little [5, 6, 19, 20]. Судя по всему, соавторы предоставляли исходные эпидемио-

логические и статистические данные для эффектов на уровне национальных когорт (нередко, правда, данные уже были опубликованы), а конечный обзор и мета-анализ выполнялись М.Р. Little. Осталось впечатление, что мало кто из десятков соавторов как следует ознакомился с конечным материалом, ибо ничем иным нет возможности объяснить существование одних и тех же ошибок и неточностей, не говоря уже о несоответствии понятиям НКДАР ООН, МКРЗ, BEIR и пр. о диапазонах малых доз (см. в [12] и ниже), подходам в классической эпидемиологии [58] и мета-анализе [59, 60], причем на протяжении более десятилетия (2008–2021 гг. [5, 6, 19–24, 61]).

В. Третья группа авторов, опубликовавших в 2020 г. обширный технический доклад на тему от Electric Power Research Institute (EPRI) из США [4], включает ряд ведущих американских эпидемиологов: основной автор дополнения к BEIR-VII [62] L.T. Dauer, представитель США на сессиях НКДАР ООН [1] G. Woloschak и др., а среди экспертов при подготовке документа были такие фигуры, как один из главных исследователей радиогенного рака щитовидной железы R.E. Shore [63]. Первым автором доклада [4] является J. Bernstein, сведений о котором найти не удастся, поскольку, вероятно, в документе опечатка: в EPRI аффилирован другой Бернштейн — Bruce S. Bernstein. Как бы то ни было, авторитет организации и, особенно, некоторых авторов, вряд ли можно оспорить.

Априорная цель большинства обзоров и мета-анализов на тему: эффекты малых доз радиации при отсутствии понятий об их диапазоне

Формальная цель всех таких работ объективна: это попытка определения зависимости “доза—эффект” (или ее нижней границы) для болезней системы кровообращения (включая их различные формы) после облучения. Однако на деле акцент сделан на область малых доз радиации. Поэтому конструкция “low dose” включена уже в заголовки большинства рассматриваемых здесь обзоров (нарративных и систематических) и мета-анализов, точнее — есть в титулах 11 источников [2–5, 16, 19–21, 23, 25, 64] из 16 [2–6, 16–25, 64], что составляет 69%. Для почти всех остальных работ, четырех из пяти [6, 18, 22, 24], названный акцент сделан уже в резюме. Таким образом, в целом эффект малых доз рассмотрен в 94% источников.

А. Первая группа авторов (McGale P., Darby S.C., 2005; 2008 [16, 17]), рассматривая проблему, не представила никакого определения диапазона малых доз радиации, хотя их “систематический обзор” от 2005 г. [16] посвящен влиянию облучения, в том числе в таких дозах на циркуляторные патологии. Вторая, более краткая работа от 2008 г. [17], названа “комментариями” к дозовой зависи-

мости для уровня сердечных патологий после облучения; в ней вовсе не рассматриваются эффекты доз до 0.1 Гр: единственные дозы, действие которых отражено в данном источнике, — от 0.5 до 5 Зв (здесь и далее: размерности доз в греях или зивертах представлены согласно оригиналам цитируемых публикаций).

Что показывают два этих обзора, на которые ссылаются в последней публикации Little M.P. et al., 2021 [5]? Несмотря, как сказано, на соответствующий акцент в 2005 г. [16], ситуация с понятиями о “малых дозах”, таким образом, аналогична той, что была вскрыта первым из нас еще в середине 2000-х годов: постоянные утверждения в России и за рубежом об “эффектах малых доз” с какими угодно конъюнктурными понятиями об их уровне: от 0.5 Гр до 1 Гр и даже более [65, 66]. На деле в выборках McGale P., Darby S.C., 2005; 2008 [16, 17] практически отсутствуют группы с облучением в диапазоне доз до 0.1 Гр (хотя средние кумулятивные дозы и могут быть малыми). Так, в выборке есть резко выпадающая из всех эпидемиологических мета- и pooled-анализов [4, 18, 20, 24, 40, 62, 67, 68] (в том числе нашего предыдущего исследования [68]) когорта работников ядерной индустрии из Канады [69].

Еще для трех групп, включенных в McGale P., Darby S.C., 2005 [16], с продекларированной экспозицией до 0.1 Гр, последствия или не были выявлены, или имели тенденцию к снижению. Таким образом, в посвященном эффекту малых доз на циркуляторные патологии обзоре [16] никакого подобного эффекта не выявлено, причем авторы и делают резонный вывод об их отсутствии (“нет доказательств риска для диапазона “0–0.4 Зв” [16]). Но надо повторить, что на фоне последующих, как бы “глобальных” изысканий M.P. Little от 2008–2021 гг. [5, 19–24] (и его вклада в другие исследования [6, 18, 25]), более ранние данные из McGale P., Darby S.C., 2005; 2008 [16, 17] отходят на второй план и выводы из них практически не цитируются.

Б. В данном случае и далее мы не говорим “в публикациях M.P. Little и соавт.”, а указываем только на его авторство. Причина приведена нами в предыдущем подразделе: исходя, скажем так, из щадящих мотивов “предупредительного принципа” в эпидемиологии [70], будем считать, что все остальные соавторы не слишком знакомы с материалом.

Как и для исследований эффектов малых доз радиации на частоту раков [71], для смертности от болезней системы кровообращения основной парадигмой M.P. Little является, так сказать, *vera* в то, что таковые эффекты реально показаны и однозначно трактуемы. Независимо от того, есть ли в собранной подборке для обзора/мета-анализа соответствующие данные, в работах M.P. Little

монотонно, год за годом, десятилетие за десятилетием, формулируются следующие заключения, в которых обязательно фигурирует слово “*low*” (курсив наш — Авт.):

- “Здесь мы выполнили систематический обзор эпидемиологических свидетельств ассоциации между *малыми и средними дозами* (<5 Гр) облучения и последующими кардиоваскулярными патологиями” (2008) [19]⁶.

- “Здесь мы развили предыдущие систематические обзоры Little et al. (2008 [19], 2009 [61]) по свидетельствам причинной интерпретации эпидемиологических ассоциаций между *малыми и средними дозами* облучения и циркуляторными патологиями... (<5 Зв)” (2010) [20]⁷.

- “Наш обзор поддерживает ассоциацию между смертностью от циркуляторных патологий после облучения *в малых и средних дозах* ионизирующей радиации... (накопленная средняя доза <0.5 Зв)” (2012) [21]⁸.

- “Здесь мы кратко суммировали свидетельства о причинной ассоциации между воздействием *в средних и малых дозах*... с фокусом на кардиоваскулярные патологии, вследствие их потенциального вклада в радиационные повреждения у людей, подвергавшихся экспозиции малых и средних доз радиации (средняя доза <0.5 Гр)” (2013) [22]⁹.

- “Обзор предоставляет строгие доказательства поддержки причинной ассоциации между *малыми и большими дозами* облучения и большинством типов циркуляторных патологий... Большая часть рассматриваемых здесь исследований включают [облучение в диапазоне] от малых к средним дозам — *0.2 Гр или менее*” (2016) [24]¹⁰.

- “Мы задокументировали статистически значимый избыточный относительный риск основных типов циркуляторных патологий... в группах с воздействием *средних или малых доз*... малые (<0.1 Гр), малые-средние (0.1–0.5 Гр)” (2021) [5]¹¹.

Сходных по приведенному материалу апологетических обзоров M.P. Little великое множество: с 2008 по 2021 г. нами насчитано восемь [5, 19–24, 61], из них три с мета-анализами [20, 21, 24]. Еще в одном мета-анализе, AGIR-10 (2010) [18], равно как в обзорах двух интернациональных групп [6, 25], M.P. Little был соавтором, а в ICRP-118 (2012) [7] представлены его мета-анализы в аутентичной форме. То есть в среднем раз в 1.2 года автор вновь и вновь воспроизводит свои изыскания, и раз в 2–3 года — мета-анализы. Но материал и выводы не слишком изменялись, а таблицы с разобранными источниками повторялись с некоторыми вариациями год за годом в разных журналах [5, 6, 19–24, 61].

Итак, если исходить из приведенных выше цитат из публикаций M.P. Little [5, 19–22, 24], — от

<5 Гр в 2008–2010 гг. через 0.5 Гр в 2012–2013 гг. и 0.2 Гр в 2016 г. до, наконец, <0.1 Гр в 2021 г. [5, 6] (как и в последней работе от 2022 г. [71]). И все — “малые” или “малые-средние” дозы. Между тем строгие определения диапазона малых доз от МКРЗ, НКДАР и BEIR были сформулированы задолго до рассматриваемых публикаций М.Р. Little. В обзорах одного из нас на данную тему от 2005–2013 гг. был подробно разобран этот вопрос [12, 65, 66, 72]. Долгое время (по крайней мере, с 1986 г.) НКДАР ООН придерживался границы малых доз в эпидемиологическом аспекте равной 0.2 Гр, как и NCRP с 1980 г. [12, 72]. В 2000-х гг. остальные международные организации — МКРЗ в 2006 г. и в 2007 г., BEIR-VII (2006), Department of Energy USA (DOE, 2003 г.) и др., а также многие исследователи, стали использовать границу в 0.1 Гр, но НКДАР ООН продолжал применять 0.2 Гр вплоть до сообщения НКДАР-2006 (издано в 2008 г.) [73], когда граница была унифицирована с остальными организациями — однозначно в 0.1 Гр. И с 2011–2012 гг. НКДАР ООН начал придерживаться, в основном, границы в 0.1 Гр [12], что можно видеть в том числе в последних сообщениях комитета — НКДАР-2019 (издано в 2020 г.) [1] и НКДАР-2020/2021 [74]. Средние же дозы радиации с низкой ЛПЭ, согласно BEIR-VII, находятся в диапазоне 0.1–1 Гр [45]. Хотя НКДАР ООН в 1986 г. относил к верхней границе указанного диапазона дозу в 2 Гр [12, 72], затем средние дозы были снижены комитетом также до 0.1–1 Гр [1, 70, 74].

Это отсутствие унификации выглядело [12, 65, 66, 72] и выглядит весьма странно, ведь понятие “малые дозы радиации” в нужном аспекте на слуху минимум с 1960-х годов [75]. “Доказывание” и декларирование “эффектов малых доз” при затемнении понятия об их уровне, причем десятилетие за десятилетием, наводит на подспудные мысли. В обзоре Little M.P. et al., 2021 [5], наконец (вероятно, кто-то указал на очевидное), в конце текста приведено краткое примечание, в котором указано, что малые дозы — это до 0.1 Гр, малые-средние — 0.1–0.5 Гр и средние — 0.5–1.0 Гр. Конструкция “low-moderate” — оригинальное построение, вероятно, исключительно М.Р. Little.

Тут перед авторами указанного примечания в [5] встала проблема: как объяснить их предыдущие <0.5 Гр для средней дозы [21, 22], до 0.2 Гр для малой [24] и <5 Гр для “средне-малой” [19, 20] в тот период, когда уже все международные организации стали придерживаться 0.1 Гр и 0.1–1 Гр (см. выше). В [5] поступили просто: кратко указали, что у них могли быть ранее “и другие определения” (“somewhat consistent with other definitions”) [5].

Определения и шкала могли быть, таким образом, другие, а материал и “эффекты малых” доз

остались прежние. Да и конструкция “малые-средние дозы” (“low-moderate”) [5] производит, конечно, впечатление. И не малые, и не средние, а, так сказать, средние между малыми и средними. “Мало-средние” или “средне-малые”.

Станным является и то, что М.Р. Little, как сказано, входил в 2015 г. соавтором в более ранний тематический обзор Kreuzer M. et al., 2015 [25], где диапазон малых доз определен вполне корректно, причем неоднократно (до 100 мГр).

Если бы на все это посмотрел сторонний специалист, связанный, скажем, не с радиационной, а с классической эпидемиологией [58], и даже просто сторонний человек со здравым смыслом, то его резюме было бы, что на основе подобного подхода и хаоса нельзя делать выводы *количественного* характера, да еще отражающиеся на безопасности и здоровье людей. Почему-то 27 авторам со всего мира в 2012 г. [21] и целому ряду до и после [19, 20, 23], это не показалось очевидным (или, как мы предположили, не все читали статьи, куда были включены соавторами).

Прошло более пятнадцати лет с тех пор, как первый автор настоящего обзора впервые обратил внимание на несуразности с понятием о “малых дозах” [65, 66] (и мн. др.), но, подобно птице Феникс, проблема возникает опять.

В. В оставшемся не рассмотренном нами документе последней группы авторитетных авторов из Electric Power Research Institute (EPRI) в США — в техническом докладе от 2020 г. [4], видна все та же несуразность: самобытные, эндемичные понятия о диапазонах доз радиации, к тому же не унифицированные: в одном месте к малым дозам относят <0.5 Гр, в другом месте — <100–150 мГр, в третьем месте — <100 мГр, а в четвертом малые и средние дозы — это <5 Гр (так!). При этом в [4] выполнен исторический обзор сообщений BEIR-VII, НКДАР (1993–2016), NCRP и пр. по влиянию радиации на болезни системы кровообращения, где ординальная шкала доз вряд ли могла быть пропущена. Технический доклад [4], скажем так, отнюдь не перегружен какими-то зависимостями “доза–эффект” на тему, хотя в нем исчерпывающие и последовательно рассмотрены многие публикации из выборок предыдущих авторов.

Тем не менее тенденциозности в [4], на наш взгляд, не обнаруживается: систематически рассмотрев все источники и даже выполнив конечный мета-анализ по типу М.Р. Little, хотя и довольно скрытый¹², авторы из EPRI оценили, при каких минимальных дозах (безотносительно их градаций) возможно получить учащение сердечно-сосудистых патологий (как было указано выше, использовался обобщающий термин “cardiovascular disease”). А затем — оценили практическую значимость подобного риска [4]:

“Результаты оценки и мета-анализа высококачественных исследований свидетельствуют, что существует вероятность небольшой, но статистически значимой положительной ассоциации между воздействием радиации и повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых патологий, возможно, при дозах ниже, чем наблюдалось ранее. На риск сердечно-сосудистых патологий влияют многие факторы, но, для сравнения, увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний при экстраполяции результатов мета-анализа на среднегодовую экспозицию для работника АЭС примерно в 3500 раз меньше, чем риск от пассивного курения дома или на работе”¹³.

Насколько можно было видеть из [4], дозы “ниже, чем наблюдались”, составляют ≤ 0.5 Гр. Поиск в этом обширном (144 страницы) докладе [4] по тексту на “0.1 Gy” выявил всего два упоминания. В одном сообщалось об отсутствии эффекта, а другой не имел нужного смысла. На “0.1 Sv” также ничего не было найдено. Поиск на “100 mGy” или на “100 mSv” продемонстрировал аналогичную картину, за одним приведенным выше исключением по терминологии. То есть наглядное сравнение рисков авторами сделано вне понятий об ординальной шкале доз радиации¹⁴.

Сомнительные данные в публикациях М.Р. Little, которые выглядят как попытки подкрепления основной парадигмы

В таблицах из первых трех публикаций Little M.P. et al., 2008–2010 [19, 20, 61] для когорт пострадавших от атомной бомбардировки – LSS (Life Span Study) и AHS (“Adult Health Study” – подкогорты LSS [73, 78–80]), приведены “усредненные дозы”, составившие в обоих случаях почему-то “0.1 Зв (диапазон 0–4 Зв)”. Совпадение уже странно, учитывая, как сказано, что AHS входит в LSS и почти в пять раз меньше по величине [79, 80].

0.1 Зв это, конечно, еще малая доза.

Обоснованием в [19, 20, 61] служат для LSS работа Preston D.L. et al., 2003 [81] (по дозе на кишечник), а для AHS – работа Yamada M. et al., 2004 [82]. Наше длительное штудирование этих публикаций не выявило подобную среднюю дозу для японской когорты. Поиск других соответствующих данных продемонстрировал, что показатель средней дозы для всей LSS почти нигде не фигурирует; всюду, как, например, в [79–82], представлены только диапазоны накопленных доз. Исключением стала публикация Douple E.B. et al., 2011 [83], в которой приводится средняя доза для тех, кто в когорте LSS накопил дозы свыше 5 мГр (т.е. более половины LSS [79]). И она составила не 0.1, а 0.2 Гр. Мысли о том, что разнотечность может объясняться разными дозиметриями – DS86 (1986) и DS02 (2002) [45, 84, 85], оказалось

непродуктивным: в целом оба типа дают сходные величины, отличающиеся примерно на 10% [45]. То есть превратить 0.2 Гр в 0.1 Гр, чтобы оправдать данные Little M.P. et al., 2008–2010 [19, 20, 61], не удастся.

Далее “средняя 0.1 Гр” для LSS и AHS воспроизводились в последующих работах Little M.P. et al., 2012–2021 [5, 6, 21–24], но для LSS ссылка сменилась на более поздние: Shimizu Y. et al., 2010 [86] в [5, 21–24], а в [6] – на Takahashi I. et al., 2017 [87]. Однако в [86, 87] также не было подобных данных, и попытки найти там что-то, что могло бы послужить основанием для “средней дозы в 0.1 Гр”, ничего не дали. В целом наши поиски в [81, 82, 86, 87] напоминали описанные у классиков плачевные изыскания географа, упорно пытавшегося найти на карте полушарий Берингов пролив, который забыли там напечатать.

Доза “0.1 Гр в среднем” для LSS с теми же ссылками [82, 86] попала и в другой мета-анализ, McMillan T.J. et al., 2010 [18], от Advisory Group on Ionising Radiation (AGIR). М.Р. Little являлся одним из соавторов и, как было указано в предыдущем подразделе, членом данного комитета. Наконец, что уже отмечалось, материалы мета-анализов М.Р. Little представлены в ICRP-118 (2012) [7], и в этом документе тоже есть ссылки по дозам для LSS на [82, 86]. Но средняя доза в ICRP-118 [7], при тех же источниках, почему-то составляет 0.15 Гр. Равным образом, в работах М.Б. Мосеевой и соавт. от 2010 г. [88] и Т.В. Азизовой и соавт. от 2011 г. [89], вновь при тех же ссылках [81, 86], средняя доза для LSS равна уже 0.2 Гр. А в сообщении НКДАР-2006 (опубликовано в 2008 г.) средняя доза для когорты LSS (кто подвергался экспозиции в принципе) зафиксирована как 0.29 Зв, причем без ссылки (Table 1 из [10]).

Все это четыре большие разницы количественно, и две большие разницы качественно: малые дозы и средние дозы.

Соавторами соответствующих работ М.Р. Little являются японские исследователи [5, 6, 21, 61], среди которых К. Ozasa – ведущий автор последних публикаций по японской когорте (2012–2018) [79, 80]. Никаких “усредненных” доз для LSS и AHS, равных 0.1, 0.15, 0.2 Гр или 0.29 Гр, в [79, 80] нет, но в [79] есть следующая фраза: “...whereas risks at low dose levels are still equivocal, especially at doses under 100 mGy”).

Мы не можем утверждать, что наши “географические” поиски в источниках, указанных в работах М.Р. Little и соавт. [5, 19–24, 61] и пр. [7, 88, 89], исчерпывающи. Возможно, в неких анналах и среди глубинных мыслей автора [5, 19–24, 61] и можно отыскать 0.1 Гр для LSS и AHS, хотя это нам не удалось даже через Google и PubMed.

Таблица 1. Результаты мета-анализов по ERR на 1 Гр/Зв для смертности от болезней системы кровообращения после облучения**Table 1.** Results of meta-analyses on ERR per 1 Gy/Sv for mortality from diseases of the circulatory system after irradiation

Источник	ERR на 1 Гр/Зв (95% CI)		
	циркуляторные патологии	ишемическая болезнь сердца	цереброваскулярные патологии
McMillan T.J. et al., 2010 (AGIR-2010; Table 4.6) [18]	0.09 (0.07; 0.12)	“Heart”: 0.09 (0.05; 0.12)	“Stroke”: 0.21 (0.16; 0.27)
Little M.P. et al., 2010 (Table 2) [20]	0.19 (0.14; 0.24)*	“Heart”: 0.07 (0.04; 0.11)	“Stroke”: 0.27 (0.20; 0.34)
Little M.P. et al., 2012 (Table 2) [21]	“Circulatory apart from heart and cerebrovascular”: Fixed effect model: 0.10 (0.05; 0.14); Random effect model: 0.19 (–0.00; 0.38)	Fixed effect model: 0.10 (0.05; 0.15); Random effect model: 0.10 (0.04; 0.15)	Fixed effect model: 0.20 (0.14, 0.25); Random effect model: 0.21 (0.02; 0.39)
Little M.P., 2016 (Table 5) [24]	“All circulatory”: 0.115 (0.064; 0.167)**	0.082 (0.057; 0.106)**	0.236 (0.062; 0.410)**
Bernstein J. et al., 2020 (Table 6-2) [4]	0.07 (0.04; 0.10)	0.07 (0.04; 0.10)	0.07 (0.02; 0.13)

* Все исследования, за исключением Muirhead et al., 2009 [35].

** Random effect model. Данных для Fixed effect model нет.

Но автору [5, 19–24, 61] следовало все же уточнить ссылки (хотя сомнительно, как сказано, что таковые есть), а не воспроизводить в течение 13 лет одни и те же сомнительные значения. Причем сомнительность, как и частое использование М.Р. Little только одностороннего (one-side) критерия значимости [19, 21, 24], направлена в одну сторону — к “малым дозам”.

Абсурдные величины рисков, являющиеся некорректными оценками и экстраполяциями

Если кто-то, выполняя некий обзор, приведет данные, согласно которым $2 \times 2 = 100\,500$, то, формально, он имеет на это право — “так у кого-то получилось”. Однако это не слишком хорошо отразится на впечатлении читателей как об авторе, так и о самой работе, даже если то была просто “иллюстрация”.

А. В четырех обзорах М.Р. Little за 2008–2013 гг. [19, 20, 22, 61], а также в документе AGIR-10 с его участием [18], в таблице выборки, под рубрикой, посвященной воздействию излучения от окружающей среды, представлены данные для аварии на Three Mile Island (США) со ссылкой на Talbott E.O. et al., 2003 [90], согласно которым, при усредненных дозах на резидентов в 0.1 мЗв (от 0 до >0.16 мЗв), якобы имеются следующие “обратные” эффекты по заболеваниям сердца:

$ERR/Зв = -274$ (95% CI: –874; 438) для белых мужчин и

$ERR/Зв = -951$ (95% CI: –1433, –390) для белых женщин.

Эти данные вошли даже в мета-анализы 2010 г. [18, 20]. И хотя в более поздние мета-анализы (2012 и 2016 г.) [21, 24] те риски не были включены, указанное выше впечатление, так сказать, осталось. И его не получается сгладить ни тем, что в последних работах М.Р. Little от 2016 г. и 2021 г. [5, 24] тот абсурд уже не упоминается, ни тем, что в рассматриваемых остальных таких же источниках, с соавторством и без соавторства М.Р. Little [4–7, 25], приведенных “данных” тоже нет (а только указания [4, 5, 25] на недостаточное качество исследования [90]).

Мы, вновь проведя такие же “географические” изыскания в Talbott E.O. et al., 2003 [90], не смогли найти там ничего подобного: авторы приводят для смертности от болезней сердца SMR (SMR — Standardized Mortality Ratio, т.е. стандартизованное отношение смертности сравнительно с генеральной популяцией [58]), которые отнюдь не меньше нуля: 1.109–1.321 (мужчины) и 1.267–1.711 (женщины) за весь период наблюдения, по пятилетиям, трем уровням оцененных доз и пр. Хотя относительный риск (RR) внутри когорты резидентов (для групп со “средним” и “высоким” уровнем экспозиции сравнительно с малодозовой группой) и колеблется от 0.82 до 0.94 для мужчин и от 0.56 до 1.25 для женщин.

Как М.Р. Little “экстраполировал” подобные данные, даже от средней дозы в 0.1 мЗв, на представленные выше нездорово выглядящие $ERR/Зв$

в –274 и –951, нам понять не удалось. Но они, как сказано, воспроизводились в четырех обзорах, причем в профильных журналах (2008–2013) [19, 20, 22, 61].

В документах НКДАР, полностью или частично посвященных заболеваниям системы кровообращения после облучения [1, 10, 11], равно как в ICRP-118 [7] и BEIR-VII [45], ссылки на [90] не обнаружены.

Б. В четырех обзорах и мета-анализах М.Р. Little за 2012–2016 гг. [21–24] приводятся следующие показатели смертности для работников ядерной индустрии Франции, якобы из исследования Laurent O. et al., 2010 [91]:

от всех болезней системы кровообращения: ERR/Гр = 2.7 (90% CI: –2.3; 8.1);

от ишемической болезни сердца: ERR/Гр = 4.1 (90% CI: –2.9; 13.7);

от цереброваскулярных заболеваний: ERR/Гр = 17.4 (90% CI: 0.2; 43.9).

Видно, что это некие аномальные риски, не только превышающие аналогичные показатели для всех остальных когорт [4–7, 18–25, 61], но и просто выглядящие странно. Скажем, учащение смертности от цереброваскулярных патологий в 18.4 раза (ERR = 17.4) после облучения в дозе 1 Гр не видано ни после какой радиотерапии [2, 7, 10], ни после еще чего-либо, да и величины ERR/Гр, равные 2.7 и 4.1, также выпадают, если исходить из выборок в тематических обзорах и мета-анализах [4–7, 16–25, 61]. Тем не менее эти малоправдоподобные значения вошли в мета-анализы М.Р. Little [7, 21, 24].

Однако оригинальные данные из Laurent O. et al., 2010 [91], выглядят не так устрашающе: авторы оценивали ERR не на 1 Гр, а на 100 мГр, и М.Р. Little попросту умножил эти показатели на 10, исходя из линейной беспороговой концепции (ЛБК). Аутентичные фрагменты из оригинала [91] с “адаптацией” их М.Р. Little в [21–24] отображены на рис. 1.

Представленный оригинальный материал, безотносительно его “адаптации” М.Р. Little, также вызывает вопросы о корректности того, на основе чего выполняются обзоры и мета-анализы по риску смертности от болезней системы кровообращения после радиационного воздействия в малых дозах. Отчетливо видны, во-первых, очень малое число ожидаемых и наблюдаемых случаев по интересующим дозовым диапазонам в [91] и, во-вторых, практическое отсутствие эффекта экспозиции в дозах до 100 мГр. Тем не менее конечный результат по стандартным расчетам рисков (в [91] – “Epicure”) выдается в показателе ERR на 100 мГр. Особенно, скажем так, вопиющая картина наблюдается для цереброваскулярных патологий: никаких рисков не выявлено при

облучении в дозах до 150 мГр, но ERR на 100 мГр оказался равным 2.74.

Возвращаясь опять к нашим гипотетическим собеседникам со стороны – как из области классической эпидемиологии [58], так и просто обычного человека с кухонной логикой, мы вновь рискуем услышать, что на основе такого материала, как в [91], невозможно делать какие-либо научные или ненаучные выводы о наличии эффектов малых доз.

Тем не менее, как сказано, М.Р. Little в [21–24] включил эти данные не только в обзоры, но и в мета-анализы, “экстраполировав” первичные ERR на 100 мГр до требуемых унифицированных ERR на 1 Гр путем умножения на 10, включая арифметику и для величин CI.

Подобный подход некорректен, поскольку, несмотря на все декларации про ЛБК, ERR на 1 Гр, оцененные для различных диапазонов доз, могут отличаться в разы. Иллюстрации представлены на рис. 2–5.

Из рис. 2–5 видно, что чем меньше дозы в диапазоне, для которого рассчитывается показатель, тем выше ERR на 1 Гр/Зв (исключение среди всех источников составило только внешнее облучение работников ПО “Маяк”, где наоборот; рис. 3, а). Это системный феномен: можно привести и еще подобные примеры [93, 94], показывающие, что экстраполировать от ERR на 100 мГр до ERR на 1 Гр никак нельзя¹⁵. При этом встречаются расчеты ERR на 10 мГр [69, 93], на 1 мГр [94] и, для воздействия урана, даже на 0.1 мГр [98]. Какой здесь смысл, кроме эндемичного для того или иного исследования, сказать трудно: оценивать риски и сравнивать их при подобном подходе невозможно. М.Р. Little в курсе данного момента: в работах Little M.P. et al., 2020; 2021 [5, 99] для когорты LSS указывается именно этот феномен: при воздействиях в дозе 1 Гр показатели ERR/Гр оказались приблизительно вдвое меньше, чем при малых дозах (порядка 10 мГр).

Возможно, подобный “экстраполяционный” подход М.Р. Little для ERR используется в его обзорах и мета-анализах более широко, чем только для приведенного нами примера с французской публикацией [91]; далее углубляться в данный вопрос мы не находим смысла. Можно отметить, что в тематическом обзоре 2015 г. других авторов, вне М.Р. Little, публикация Laurent O. et al., 2010 [91] по работникам ядерной индустрии Франции хотя и цитируется, но – вкупе с аналогичным исследованием Metz-Flamant C. et al., 2013 [41], причем представлены не абсурдные ERR на 1 Гр из [91], а вполне реальные из второго источника [41].

В. В последнем обзоре Little M.P. et al., 2021 г. [5] разобранное выше исследование Laurent O. et al., 2010 [91] для работников ядерной индустрии Франции все же элиминировано, но включены не

Original work:

Laurent O., Metz-Flamant C., Rogel A. et al. Int Arch Occup Environ Health. 2010 Dec;83(8):935–44.

Relative risks of death for different causes, for a 100 mSv increase in cumulative photon dose ^a												
Cause of death	Total n° of cases	N° of observed (O) and expected (E) cases, by dose category (bounds, in mSv)								Relative risk at 100 mSv	90% confidence interval	p value for trend ^d
		<5	[5–20[	[20–50[	[50–100[	[100–150[	[150–200[	200+				
		O										
		E										

“Adaptation”:

Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D. et al. (27 authors) Environ Health Perspect. 2012;120(11):1503–11.
Little M.P. Radiat Environ Biophys. 2013;52(4):435–49.
Little M.P., Lipshultz S.E. Cardio-Oncology. 2015;1: Article 4. 10 p.
Little M.P. Mutat Res. 2016 770(Pt B):299–318.

Cohort/Study	Reference	Mean (range) heart/brain dose, Gy	Persons (person years of follow- up)	Endpoint (mortality unless otherwise indicated)	Excess relative risk Gy ⁻¹ (95% CI)
<...>					
Électricité de France workers	Laurent et al. [77]	0.0215 (0–0.6)	22,393 (440,984)	All circulatory disease	2.7 (–2.3, 9.1) ^b
				Ischemic heart disease	4.1 (–2.9, 13.7) ^b
				Cerebrovascular disease	17.4 (0.2, 43.9) ^b
^b 90% CI.					

Рис. 1. Оригинальные данные из Laurent O. et al., 2010 [91] по риску смертности от болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии и их “адаптация” (экстраполяционный пересчет; ERR = RR – 1) в обзорах и мета-анализах М.Р. Литтл и соавт. (2012–2016) [21–24]. Аутентичные фрагменты соответствующих таблиц.

Fig. 1. Original data from Laurent O. et al., 2010 [91] on the risk of mortality from diseases of the circulatory system in nuclear industry workers and their “adaptation” (extrapolation; ERR = RR – 1) in reviews and meta-analyses by M.P. Little et al. (2012–2016) [21–24]. Authentic fragments of the relevant tables.

менее абсурдные данные публикации Zhivin S. et al., 2018 [94] по французским работникам урановой промышленности. В исследовании [94] средние оцененные дозы внешнего воздействия от γ-излучения составили 2 мГр (0–72 мГр). Авторы получили избыточное отношение шансов (EOR) на 1 мГр для циркуляторных патологий, равное 0.2, а затем, после пересчета на 1 Гр, простодушно удивились получившемуся значению EOR = 200 (95% CI: 4; 500): “не кажется сопоставимым с другими исследованиями” [94]. Но нашлись и “сопоставимые”: в [94] приведены примеры работников урановых рудников и предприятий по обогащению урана, где для рака легкого также выявили немислимые ERR на 1 Гр, равные 503.2 [100] и 750 [101]. Все это явно связано с малыми оцененными дозами для лучевого фактора (десятки мил-

лигрей – сотые доли миллигрей [100, 101]) вкпе с очевидным воздействием множества неконтролируемых факторов, особенно актуальных для таких мультифакториальных патологий, как болезни системы кровообращения. Вряд ли здесь вообще можно судить о лучевой атрибутивности при подобных уровнях доз и, тем более, пересчитывать риски на 1 Гр/Зв.

Тем не менее в работе Zhivin S. et al., 2018 [94], взяв взвешивающий фактор, равный 20 (т.е., видимо, пересчитав биологическую эффективность с α-излучения на редкоионизирующее), получили для циркуляторных патологий, почему-то применительно к внешнему воздействию, ERR/Гр = 10 (95% CI: –10; 80). Но в обзоре Little M.P. et al., 2021 [5] для исследования [94] фигурирует ERR = 10 (95% CI: –20; 40), т.е. CI иные. Однако

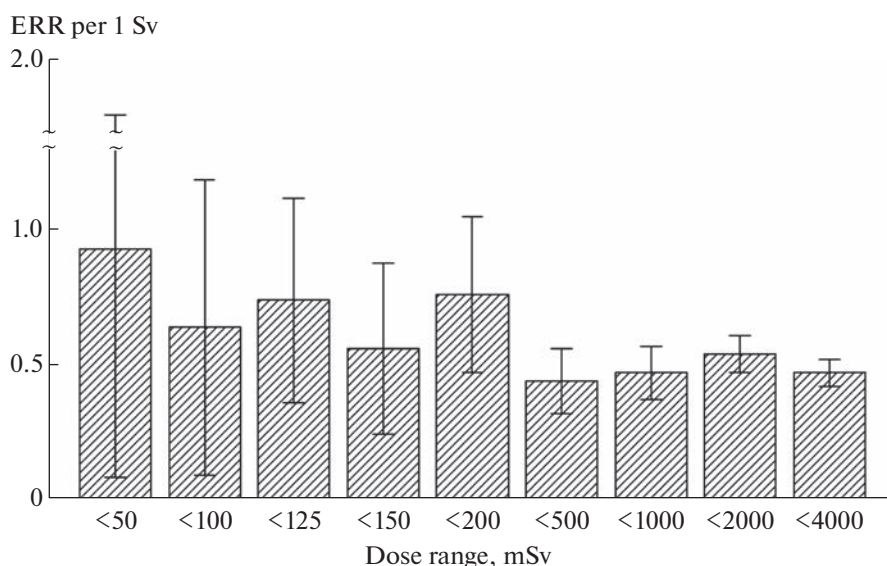


Рис. 2. Расчетная величина ERR на 1 Гр ($\pm SE$ — стандартная ошибка среднего) для частоты смертности от солидных раков в когорте LSS в зависимости от накопленной дозы. Выполнено нами (здесь и далее: Statistica, ver. 10) по значениям, представленным в Table 4 из Preston D.L. et al., 2003 [81].

Fig. 2. Estimated ERR per 1 Gy ($\pm SE$, standard error of the mean) for solid cancer mortality in the LSS cohort as a function of cumulative dose. Performed by us (hereinafter: Statistica, ver. 10) on the values presented in Table 4 from Preston D.L. et al., 2003 [81].

даже такие “уменьшенные” риски не сочетаются не только с правдоподобием, но и с иными исследованиями, по крайней мере, с плутониевым производством ПО “Маяк” и комплекса “Sellafield” [44].

Зачем включать столь странные, как в [91, 94], часто неправоммерно экстраполируемые риски в обзоры и даже в мета-анализы на протяжении порядка 10 лет [5, 7, 21–24], причем без критической оценки, сказать трудно. Но ясно, что такой подход не повышает доверия к выводам соответствующих синтетических исследований. На эти недостатки мета-анализов, связанные с чрезмерным доверием М.Р. Little к ЛБК, указывали еще в 2012 г. в своем ответе Н. Schollnberger и J.C. Kaiser [102], оценивавшие эффекты в когорте LSS [9].

Может показаться, что рассмотренное нами в данном подразделе — это мелочи, которые, как обычно говорится, “не отражаются на конечных выводах и не умаляют...”. С таким мнением вряд ли можно согласиться, учитывая, во-первых, что мировые обзоры с их выводами, в частности, для МКРЗ [7] и НКДАР [1], — это не кандидатские диссертации, и, во-вторых, что все те ошибки и странности кочевали из публикации в публикацию и из мета-анализа в мета-анализ на протяжении более десяти лет. Ошибки могут быть у каждого, но неисправленные несуразности на протяжении столетий лет, на наш взгляд, малопонятны. А уж арифметические экстраполяции ERR из иных дозовых диапазонов в диапазон малых доз и вовсе непростительны, как было видно из рис. 2–5.

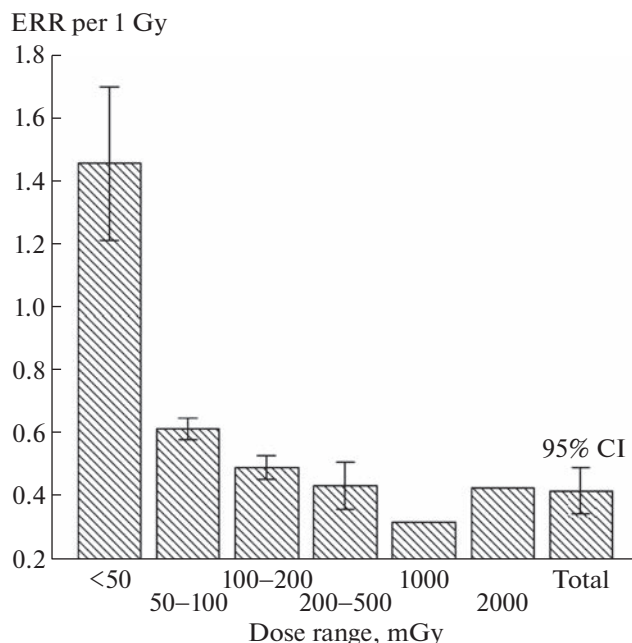


Рис. 3. Расчетная величина ERR на 1 Гр ($\pm SE$; для всей когорты (“Total”) — 95% CI) для частоты смертности от солидных раков в когорте LSS в зависимости от накопленной дозы. Выполнено нами после оцифровки (GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) графика (figure 5) из Ozasa K. et al., 2012 [80]. Данные для доз внутри диапазонов (по 2–4 оригинальных дозовых точки из [80]) объединены нами в виде Mean (среднее) $\pm SE$.

Fig. 3. Estimated ERR per Gy ($\pm SE$; for all cohort (“Total”) — 95% CI) for solid cancer mortality in the LSS cohort versus cumulative dose. Made by us after digitization (GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) of the graph (figure 5) from Ozasa K. et al., 2012 [80]. Data for doses within the ranges (by 2–4 original dose points from [80]) are combined by us as Mean $\pm SE$.

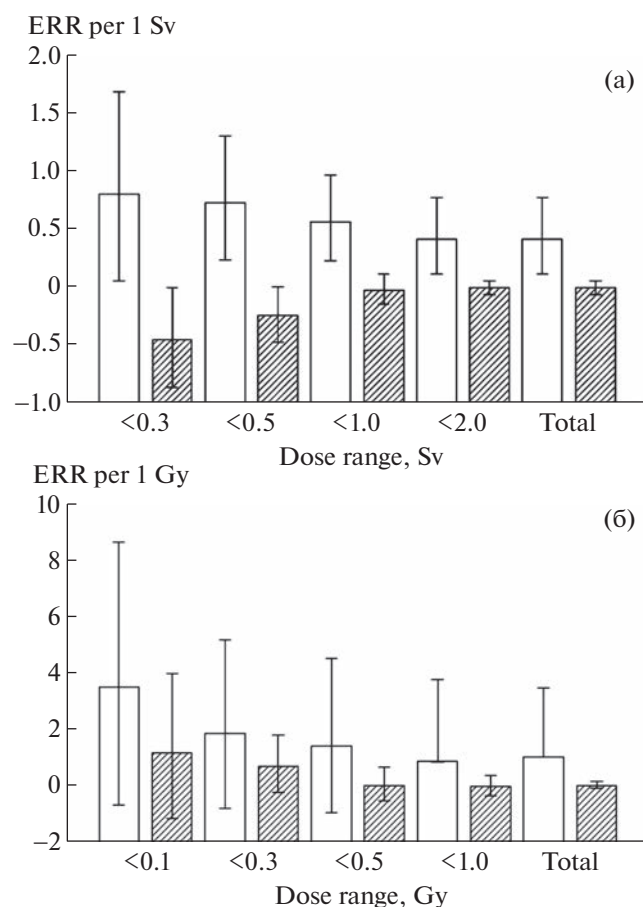


Рис. 4. Расчетная величина ERR на 1 Гр ($\pm 95\%$ CI) для смертности от болезней системы кровообращения в зависимости от накопленной дозы в когортах работников комплекса “Sellafield” (Великобритания; светлые столбики) и ПО “Маяк” (заштрихованные столбики). Выполнено нами по значениям, представленным в Table 3 и Table 5 из Azizova T.V. et al., 2018 [44]; *a* — доза за счет внешнего воздействия γ -излучения, *b* — доза за счет внутреннего воздействия α -излучения (плутониевое производство). Размерность доз в Зв и Гр — как в оригинале [44]. Следует иметь в виду, что применительно к плотноионизирующему излучению нет точных градаций для уровня малых доз и значение 0.1 Гр ничего не значит [72].

Fig. 4. Estimated ERR per 1 Gy ($\pm 95\%$ CI) for the mortality from diseases of the circulatory system, depending on the accumulated dose in the cohorts of workers at the Sellafield complex (Great Britain; light bars) and Mayak Production Association (shaded bars). Performed by us according to the values presented in Table 3 and Table 5 from Azizova T.V. et al., 2018 [44]; *a* — dose due to external exposure to γ -radiation, *b* — dose due to internal exposure to α -radiation (plutonium production). Dose units in Sv and Gy are the same as in the original [44]. It should be borne in mind that, as applied to densely ionizing radiation, there are no exact gradations for the level of low doses, and the value 0.1 Gy does not mean anything [72].

Мета-анализ — это не “смешивание яблок и апельсинов”: эклектичный набор облученных когорт не способствует корректным выводам

Мета-анализ, применяющийся в разных дисциплинах, является важным инструментом для

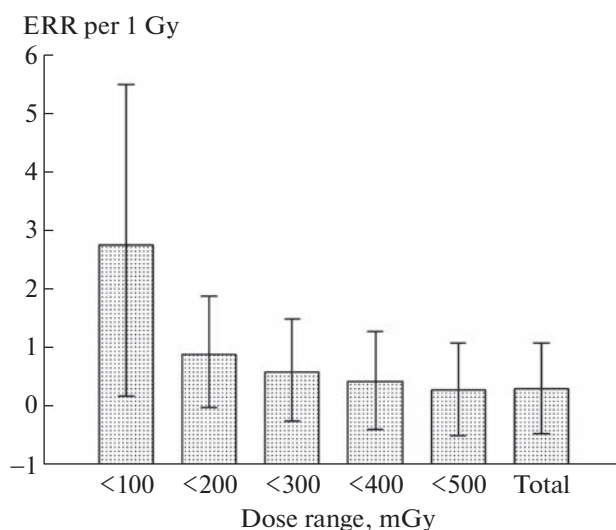


Рис. 5. Расчетная величина ERR на 1 Гр ($\pm 95\%$ CI) для смертности от ишемической болезни сердца в зависимости от накопленной дозы у работников комплекса по обогащению урана в США. Выполнено нами по значениям, представленным в Table 4 из Anderson J.L. et al., 2020 [92]. Аналогичная зависимость выявлена в [92] и для цереброваскулярных патологий.

Fig. 5. Calculated ERR per 1 Gy ($\pm 95\%$ CI) for coronary heart disease mortality versus cumulative dose in workers at a US uranium enrichment complex. Performed by us on the values presented in Table 4 from Anderson J.L. et al., 2020 [92]. A similar dependence was also found in [92] for cerebrovascular pathologies.

синтеза результатов различных исследований, в особенности в области доказательной медицины и эпидемиологии [59, 60]. Обобщение значительных массивов разнородных данных с выведением некоего конечного показателя, который можно считать наиболее близким, так сказать, к объективной реальности эффекта, весьма важно для целей здравоохранения и политики [103]. В то же время достоинство мета-анализа может оказаться и его главным ограничением и даже недостатком: объединение необъединяемого — не есть корректный научный подход.

В связи с этим десятилетия назад у критиков данного метода возник мем о мета-анализе как о “смешивании яблок и апельсинов” (“combined apples and oranges” [59]). Первоначально сентенция возникла в области психологии, и хотя найти ее истоки не удалось, она прослеживается минимум до 1978 г. [104] (цитировано по [60, 105]). С самого начала утверждалось, что нецелесообразно группировать или стратифицировать различные виды терапии в одну категорию [105]; это привело некоторых авторов к полному отрицанию корректности мета-аналитических подходов [106]:

“Мы не можем беззаботно предполагать, что проблемы исчезнут только потому, что мы будем

статистически складывать цифры, не имеющие отношения друг к другу. Добавление яблок и апельсинов может быть развлечением для детей, которые учатся считать, но если мы не захотим игнорировать различия между этими двумя видами фруктов, результат будет бессмысленным”.

И еще [107]: “Применимо ли усредненное число ко всем этим разнообразным вмешательствам? Вмешательства настолько различны, что их объединение не имеет клинического смысла”.

Однако любой тип мета-анализа является некоторым смешиванием разнородных данных (отчасти отражающимся в показателе гетерогенности выборки и в использовании двух статистических моделей) [108]. Трудность заключается в том, чтобы решить, насколько должны быть похожи и однородны исследования, объединяемые для мета-анализа, а это вопрос научного суждения, которое не всегда может быть объективным [59]. Тем не менее, на наш взгляд, бывают ситуации, когда выводы очевидны. Как сказал один из основателей медицинской статистики, доказательной медицины и современных методов в эпидемиологии, Austin Bradford Hill, никогда не следует “выбрасывать здравый смысл в окно” [109].

Проведя не одно синтетическое исследование (как объединяющие, так и pooled-анализы) [68, 110, 111] (и др.), нам представляется концептуально сомнительным подход к мета-анализу M.P. Little [18, 20, 21, 24] и других авторов [4], заключающийся в определении конечного показателя ERR на 1 Гр для болезни системы кровообращения при объединении гетерогенных когорт с радиационным воздействием — от лиц, подвергавшихся медицинскому облучению в детском возрасте, до ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и шахтеров урановых рудников. Вот перечисление облученных групп, использованных в указанных мета-анализах [4, 18, 20, 21, 24]:

- пострадавшие от атомных бомбардировок [4, 18, 20, 21, 24];
- медицинское облучение (язва желудка [18, 24], болезнь Бехтерева [4, 18, 20], флуороскопия при туберкулезе [4, 18, 24], радиотерапия при раке молочной железы и лимфоме Ходжкина [24], детских раках [24] и стригущем лишае [18]);
- профессиональное облучение (работники ядерных предприятий разных стран, в том числе объединенные когорты [4, 18, 20, 21, 24], а также промышленные рабочие-радиографисты [4]);
- шахтеры урановых рудников [4, 18, 20, 21, 24];
- Ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС [18, 20, 21, 24];
- резиденты с облучением от искусственных источников окружающей среды (Three-Mile Islands [18, 20], река Теча [24], полигон в Семипалатинске [24], полигоны в США [4]).

Можно видеть, что включены почти все мыслимые когорты с облучением, от детей со стригущим лишаем до шахтеров урановых рудников. Представлены все типы, а также режимы радиационного воздействия, к тому же разного излучения. Исключение составили почему-то радиологи и радиотехнологи, данные для которых (уместные для такого мета-анализа) подробно обсуждаются в документе [4], но в мета-анализы нигде не вошли, причем без объяснений. Хотя в ряде обзоров [7, 16, 17], в том числе в ICRP-118 [7], данные для радиологов и радиотехнологов в таблицах и приведены. Почему, повторим, они не вошли в мета-анализы [4, 18, 20, 21, 24]? Почему радиологи менее приемлемы, чем, скажем, дети со стригущим лишаем или шахтеры? Ответ нам не известен, хотя следует отметить, что для британских радиологов от раннего периода (1897—1920 гг.) и вплоть до 1955—1979 гг. риски смертности от циркуляторных патологий были намного ниже, чем для принятых трех контролей (генеральной популяции, соответствующего социального класса, а также врачей иной специализации) [112].

В целом мета-анализ на подобном материале, применительно к столь сложным в плане факторов индукции/промоции патологиям, как болезни системы кровообращения [1, 2], напоминает смешивание даже не “яблоков с апельсинами”, а на наш взгляд, гранатов с деревьями с гранатами из воинского припаса. Вероятно, именно к таким подходам в свое время относились следующие заголовки критических публикаций: “Мета-анализ — статистическая алхимия 21-го века” [113], “Meta-analysis/Shmeta-analysis” [114] (“мета-шмета” — ироническая присказка-определение на разных языках; см. через Google).

В Сообщении 2 настоящего обзора нами представлен свой объединяющий анализ данных по смертности от болезней системы кровообращения, но для заведомо более гомогенной во всех смыслах выборки: для работников ядерной индустрии. Можно думать, что в этом случае A.B. Hill остался бы более удовлетворен следованием здравому смыслу.

ИМЕЮТ ЛИ СМЫСЛ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ВЫЯВЛЕННЫЕ В ИССЛЕДОВАНИЯХ, ОБЗОРАХ И МЕТА-АНАЛИЗАХ ИЗБЫТОЧНЫЕ ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ РИСКИ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ С ПОЗИЦИИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ?

Здесь пока не рассматривается вопрос реальности подобных рисков для случаев облучения в малых дозах. Здесь мы оперируем только конечными ERR на 1 Гр, представленными в рассмот-

ренных выше исследованиях, обзорах и мета-анализах [4–8, 16–25, 61]. Сводка данных для последних приведена в табл. 1.

Итак, согласно мета-анализам с громкими заявлениями о “строгих доказательствах причинной ассоциации между малыми и большими дозами облучения, и большинством типов циркуляторных патологий...” [24] (см. выше цитаты), ERR на 1 Гр для всех болезней системы кровообращения колеблется от 0.07 до 0.19 (а RR, стало быть, от 1.07 до 1.19). Для ишемической болезни сердца – и вовсе от 0.07 до 0.1 (соответствует $RR = 1.07–1.1$). И только для цереброваскулярных патологий (вероятно, за счет работников ПО “Маяк” [115]) ERR на 1 Гр несколько выше – до 0.27 ($RR = 1.07–1.27$).

Отметим, что это риски при облучении в дозе 1 Гр, т.е. при уровне экспозиции, который в настоящее время можно накопить только при экстремальных ситуациях, при радиотерапии и при уж очень множественных компьютерных томографиях. Но даже для такой дозы полученные RR с позиции классической (нерадиационной) эпидемиологии [58] для обсервационных исследований считаются *незначимыми или на пороге таковых* (последнее – для цереброваскулярных патологий). Гора – в виде массы соответствующих обзоров и мета-анализов за более чем 15 лет [4–7, 16–25, 61, 64] – с позиции реальной эпидемиологии родила мышь.

Ранее [116, 117] нами были рассмотрены сложившиеся за порядка 60 лет мировые градации значащих и незначащих уровней рисков – RR и отношений шансов – по понятиям классической эпидемиологии, которая отвечает за мероприятия в области здравоохранения. Согласно наиболее часто используемой “шкале Монсона” (Richard R. Monson, США), из двух изданий монографии по эпидемиологии профессиональных воздействий (1980; 1990) [118], градации и ординальная шкала рисков следующие:

- отсутствие эффекта (Ignorable): $RR = 0.9–1.2$;
- слабая связь (Weak): $RR = 1.2–1.5$, или $0.7–0.9$;
- умеренная связь (Moderate, Modest, Medium): $RR = 1.5–3.0$, или $0.4–0.7$;
- сильная связь (Strong): $RR = 3.0–10.0$, или $0.1–0.4$;
- очень сильная связь (Very strong, Infinite): $RR > 10.0$ [104]. Исходя из другого источника, хотя и менее весомого (см. в [116]), величина RR до 40.0 считается “Dramatic”, поэтому мы [116, 117] предложили ограничить данный максимальный диапазон Монсона так: $RR = 10.0–40.0$, или $0.0–0.1$ (реципрокные границы – введены по логике; ср. с предыдущим пунктом). Это дало возможность добавить следующий диапазон;

- подавляющая связь (Overwhelming): $RR > 40.0$ (см. в [116]).

Понятно, что градации свыше отсутствия эффекта и слабой связи приведены здесь для, так сказать, общего развития. Важным является, что с позиции классической эпидемиологии облучение даже в дозе 1 Гр не имеет эффекта по показателю смертности от всех циркуляторных патологий и ишемической болезни сердца. И только для цереброваскулярных заболеваний выявляется, *иногда*, слабая связь ($RR = 1.236$; см. табл. 1). Причем для некоторых авторов, не придерживающихся шкалы Монсона, незначимый риск начинается уже при $RR < 1.5$ [116, 119].

В целом большинство эпидемиологов в ранний период не рассматривали риски как реальные/значимые при величине $RR < 3$ (“отношение шансов менее трех редко указывает на клиническое открытие”; см. в [116, 119]), хотя впоследствии величина риска для “сомнительной ассоциации” была снижена до $RR < 2$ [116, 117]. Причем указанные заключения касались эффектов и для гораздо более однозначных по специфичным факторам патологий, чем болезни системы кровообращения. Считается, что иначе в обсервационных исследованиях затруднительно выявить неучтенный вклад неизвестных смещений и конфаундеров [116, 117].

Ранее, в “быстром ответе” [120] на известное исследование E. Cardis и соавт. от 2005 г. о частоте рака в объединенной когорте работников ядерной индустрии 15 стран [121], было отмечено, что выявленный эффект, который по показателю RR менее 1.2, может быть не атрибутивен облучению, а объясняться конфаундерами. И что это является основой эпидемиологической доказательности [120, 122].

В то же время указывается и на значимость для эпидемиологии даже слабых ассоциаций (т.е. с $RR = 1.2–1.5$ [116–118]), но подобные ассоциации должны иметь множество доказательств при различных дизайнах исследования и постоянство в схождении эффектов для разных публикаций [116, 117]. Например, в течение десятков лет, путем значительных усилий и на основе великого множества работ, реализовавшихся в ряде мета-анализов, удалось в конце концов показать, что у жен курильщиц RR для рака легкого как раз и составляет, статистически значимо, $1.2–1.25$ (к 2004–2006 гг.) [76, 77, 123]. Тот же риск ($RR = 1.2–1.3$) выявлен и для ишемической болезни сердца при пассивном курении [77]. В [123] указано, что это один из немногих примеров, когда *столь слабая ассоциация была принята за реальную* сообществом эпидемиологов (см. также прим. 14).

То есть, при облучении различных контингентов даже в дозе 1 Гр, RR, полученный путем множества отдельных исследований и сведенных во-

едино в целом ряде мета-анализов, если следовать стандартным подходам, демонстрирует или заведомо незначущую ассоциацию, или столь слабую, что в “обычной” эпидемиологии еле находится в аналогичных случаях консенсус, чтобы утвердить риск как реальный.

Здесь полезно вспомнить цитату из документа Electric Power Research Institute (EPRI) из США, опубликовавшего в 2020 г. результаты мета-анализа, согласно которым риск учащения смертности от болезней системы кровообращения при накоплении годовой дозы средним работником АЭС в 3500 раз ниже, чем от пассивного курения (см. выше цитату) [4].

По данным нашего другого синтетического исследования, средняя доза, накопленная за весь период занятости для работника мировой ядерной индустрии (выборка насчитывала 63 позиции для 18 стран) составила 31.1 мЗв: варьируя от 3.8 мЗв (Компания АЭС, “CEA-COGEMA”, Франция; 1946–1994 гг.) до 128 мЗв (АЭС “Sellafield”, Великобритания; 1947–1988 гг.) [68] (эти данные опубликованы в “Радиационной биологии. Радиоэкологии” в 2022 г., № 3).

То есть, ERR следует рассчитывать не на 1 Гр, а на величину в 30 с лишним раз меньшую. А если перейти к экспозиции за год (приняв средний период занятости, скажем, за 20 лет), то будем иметь дозы $31.1 \text{ мГр}/20 = 1.5 \text{ мГр}$.

Взяв из табл. 1 максимальную величину ERR на 1 Гр для циркуляторных патологий, равную 0.19 (т.е. $RR = 1.19$), при пересчете на 1.5 мГр получим $RR = 1.000285$, т.е. риск, который меньше риска от пассивного курения (RR принят за 1.2), конечно, не в 3500 раз, как насчитали в [4], но тоже впечатляюще — в 700 раз (а за весь период занятости радиационного работника (~20 лет) соответствующий риск будет меньше в 35 раз).

Вероятно, далее нет резона обсуждать научный и практический смысл изысканий по рискам смертности от болезней системы кровообращения после облучения подавляющего большинства контингентов, со всеми мета-анализами, обзорами и алармистскими заключениями, возможно, конъюнктурного плана.

В ОБЗОРАХ И МЕТА-АНАЛИЗАХ “ПО МАЛЫМ ДОЗАМ” РЕАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ НА СМЕРТНОСТЬ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ОТСУТСТВУЮТ

В аспекте настоящего сообщения, по логике, именно с этого момента и следовало начинать обзор. Как сказано в старинном анекдоте: “Не было пороку — этой причины достаточно для отсутствия салюта”. Но накопленный массив обзоров

и утверждений, декларирующих именно влияние малых доз радиации на повышение смертности от болезней системы кровообращения, не позволил столь легко подойти к критическому анализу. К рассмотренным выше апологетическим публикациям [3–6, 16–25, 61] можно добавить еще и китайский обзор от 2017 г. “Малые дозы и кардиоваскулярные патологии” [64], в котором вновь выявляется или устаревшее [12, 72], или опять самобытное понятие о малых дозах — “до 0.2 Гр”.

Итак, есть ли “эффекты малых доз” (напомним: до 0.1 Гр радиации с низкой ЛПЭ [1, 5, 12, 25, 45, 65, 66, 70, 72–74]) применительно к болезням системы кровообращения в рассмотренных выше многочисленных обзорах и мета-анализах, посвященных именно этому вопросу [3–6, 16–25, 61, 64]? Если бы мы просто сказали, что такие однозначно трактуемые данные не обнаруживаются ни в одном из имеющихся источников, то нам могут не поверить, учитывая всю массу практически одинаковых публикаций и уверенных утверждений авторитетных авторов о реальности названных эффектов.

Как и в прежние времена, при рассмотрении вопроса о “малых дозах” и радиационно-индуцированной нестабильности генома [65, 66, 124], для опровержения распространенных конъюнктурных парадигм требуются особые усилия и полнота охвата источников¹⁶. Поэтому пришлось пойти прямым путем, собрав из *всех* указанных источников *все* проанализированные облученные группы вкуче с представленными диапазонами доз экспозиции. “Усредненные” дозы по группам могли быть “малыми” (примеры были разобраны выше), но при столь ничтожных рисках (см. табл. 1) важен весь диапазон. Действительно, именно группы с экспозицией в средних и больших дозах, даже при их относительно малом вкладе в общую численность когорты, и могут обуславливать те ничтожные риски. Наглядным примером являются данные для исследования Laurent O. et al., 2010 [91], отображенные на рис. 1.

В табл. 2 представлена суммарная выборка соответствующих данных из всех обзоров и мета-анализов по болезням системы кровообращения в пострadiационный период. Исключением явилась вторая публикация Р. McGale и S.C. Darby от 2008 г. [17], в которой имеются только комментарии и обзор с качественными данными для проанализированных источников без указания доз, в отличие от их предыдущей работы [16]. И, как было сказано выше (см. прим. 12), в документе EPRI от 2020 г. [4] имеются пробелы в необходимых данных по источникам для мета-анализа. В результате в некоторых случаях для информации из [4] (и еще из отдельных работ) пришлось реконструировать недостающие уровни доз по оригина-

Таблица 2. Диапазоны накопленных доз внешнего облучения для исследований, проанализированных в обзорах и мета-анализах по смертности от болезней системы кровообращения после радиационного воздействия
Table 2. Ranges of cumulative doses of external exposure for studies analyzed in reviews and meta-analyses on mortality from diseases of the circulatory system after radiation exposure

Анализируемая группа	Диапазон накопленных доз, Гр/Зв	Источники
Japanese atomic bomb survivors (LSS, AHS)	0–4	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010; 2012; 2021 [5, 19–21, 61]; McMillan T.J., ... Little M.P. et al., 2010 [18]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]; Bernstein J. et al., 2020 [4]
Japanese atomic bomb survivors: morbidity <i>in utero</i>	0–1.79	Little M.P., 2013 [22]
Japanese atomic bomb survivors: morbidity in childhood	0–3.53	Little M.P., 2013 [22]
Scottish metropathia case series, UK	5.0 (breast dose 0.02–0.08)	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
Metropathic case series, Sweden	Ovarian dose 6.0	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
US Childhood Cancer Survivor Study	<5–>35	Little M.P., 2016 [24]
French–UK childhood cancer study	<1–>15	Little M.P., 2016 [24]
Nordic breast cancer case – control study	0.03–27.72	Little M.P., 2016 [24]
Netherlands Hodgkin lymphoma valvular disease case-control study	0–>40	Little M.P., 2016 [24]
Netherlands Hodgkin lymphoma heart disease case-control study	0–>35	Little M.P., 2016 [24]
Peptic ulcer study	0.0–7.6 [18–20, 61]; 0–6.2 [24]	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010; 2016 [19, 20, 24, 61]; McMillan T.J., ... Little M.P. et al., 2010 [18]; Bernstein J. et al., 2020 [4]
Ankylosing spondylitis	0–4.8; 0–17.3	McGale P., Darby S.C., 2005 [10]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010 [13, 14, 55]; McMillan T.J., ... Little M.P. et al., 2010 [12]
Israeli tinea capitis	0.045–0.495	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; McMillan T.J., ... Little M.P. et al., 2010 [18]
Birmingham thyroid register, UK	^{131}I > 220 MBq. Согласно коэффициенту конверсии из Holm et al., 1991 [126], соответствует >10 кГр на ЩЖ, 0.11 Гр на желудок и 0.03 Гр на легкие и грудную клетку	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
TB fluoroscopy	Среднее 0.84; диапазон не определен	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010 [19, 20, 61]; McMillan T.J., ... Little M.P. et al., 2010 [18]
Canadian TB fluoroscopy cohort	0–11.60	Little M.P., 2016 [24]; Little M.P. et al., 2021 [5]
Massachusetts TB fluoroscopy cohort	0.00–8.56; 0.00–4.61	Little M.P., 2016 [24]
Canadian and Massachusetts TB fluoroscopy cohorts	0–0.5; 0–27.8 (total)	Little M.P. et al., 2021 [5]; Bernstein J. et al., 2020 [4]
Female scoliosis case series, U.S.		McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
Patients undergoing cerebral angiography, Denmark, Sweden, Portugal	α -излучение от Thorotrast	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]

Таблица 2. Продолжение

Анализируемая группа	Диапазон накопленных доз, Гр/Зв	Источники
Radiologists, U.S. [127, 128]; UK [112]	В оригинале [127] и в [16] дозы не указаны. Высокие для раннего периода (с 1920 гг.). Согласно [112]: от 20 Зв в 1897–1920-х годах до 0.1 Зв в 1955–1979 гг	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
Radiological technologists, Japan	<0.5–>1.0	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
BNFL workers	0–0.73	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2009; 2010 [20, 61]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
Three Countries Study, U.S., UK, Canada	0–>0.2	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
IARC 15-country nuclear worker study [40]	0–>0.5 (в оригинале: до >5.0 [40]); 0.005–0.35 [16]	Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010; 2012; 2021 [5, 19–21, 61]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
International Nuclear Workers Study (INWORKS)	0–1.932	Little M.P. et al., 2021 [5]; Bernstein J. et al., 2020 [4]
Chernobyl emergency workers	0–>0.5 [19–21, 24, 61]; 0.0001–1.24 [5, 24]	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010; 2012; 2021 [5, 19–21, 61]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]
Canadian nuclear and other workers (National Dose Registry of Canada [69])	1.4% cohort above 0.1 [16]; 0–>0.4 [19, 20, 61] (в оригинале: до ≥4.0 [69])	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010 [19, 20, 61]
Sellafield workers, UK [33]	α- и β-излучение. В оригинале [33] – 0–4.0, не считая воздействия Pu	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
3rd Analysis of UK National Registry for Radiation Workers	<0.01–>0.4	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2010; 2012 [20, 21]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
UK Atomic Weapons Establishment workers	<0.01–>0.1 (в оригинале, согласно тому же источнику [19], до 0.15)	Little M.P. et al., 2008; 2009 [19, 61]
UK Springfields workers [129]	0–0.77 (в оригинале, до ≥4.0 [129])	Little M.P. et al., 2008 [19]
UK Capenhurst workers [130]	0–>0.4 (в оригинале, до ≥4.0 [130])	Little M.P. et al., 2008 [19]
UK Atomic Energy Authority workers	0–>0.1	Little M.P. et al., 2008; 2009 [19, 61]
U.S. Power Reactor Workers (Howe G.R. et al., 2004 [37])	Из [37]: основная группа 0–>0.1; есть группы с 0.2–0.3	Bernstein J. et al., 2020 [4]
U.S. Nuclear Power Plant Workers	Ссылка в [4] на NCRP-2018 [14]; эффекты малы (ERR/Зв = 0.02–0.1 [4])	Bernstein J. et al., 2020 [4]
U.S. Industrial Radiographers	Ссылка в [4] на NCRP-2018 [14]; эффекты малы (ERR/Зв = 0.006–0.02 [4])	Bernstein J. et al., 2020 [4]
Mayak workers	0–>0.1 [19, 61] (на деле >3.0 [44]; <4.0 [28] и т.п.); 0–0.127; 0–5.9 [20, 21]	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]; Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010; 2012; 2021 [5, 19–21, 61]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]; Bernstein J. et al., 2020 [4]

Таблица 2. Окончание

Анализируемая группа	Диапазон накопленных доз, Гр/Зв	Источники
Sellafield part of combined nuclear worker study	0–1.88	Little M.P. et al., 2021 [5]
UK NRRW heart disease	0–>0.4	Little M.P. et al., 2021 [5]
U.S. Oak Ridge workers [131]	0–>0.1 (в оригинале [131] до >0.3)	Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010 [19, 20, 61]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
UK Chapelcross workers	0–0.34	Little M.P. et al., 2008 [19]
EdF workers	0–0.6	Little M.P. et al., 2012 [21]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
French nuclear fuel cycle workers [94]	0–0.072 (обсуждение данных из Zhivin S. et al., 2019 [94] см. выше)	Little M.P. et al., 2021 [5]
Uranium miners, Czech Republic [132]	Радон, внешнее облучение, до ≥ 700 WLM*. Тенденция к снижению RR [132]	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
Uranium miners, U.S. [133]	Радон, внешнее облучение; доза в оригинале [133] не ясна. Снижение RR для сердечных патологий (0.82) [16]	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
Tin miners, China [134]	Радон, внешнее облучение. Средняя экспозиция радоном: 275.4 WLM [134]	McGale P., Darby S.C., 2005 [16]
French uranium miners case-control study	0–0.47	Little M.P. et al., 2021 [5]; Bernstein J. et al., 2020 [4]
German uranium miner study	0–>0.3 [19, 20, 61]; 0–0.91 [21]	Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010; 2012; 2021 [5, 19–21, 61]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [24]
Eldorado uranium miners and processing (male) workers [135]	<0.023–>0.122 (γ-излучение). В оригинале [135] есть воздействие радона – до 2708 WLM в среднем	Little M.P. et al., 2012; 2021 [5, 21]; Little M.P., 2013; 2016 [22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
Mound workers	0–0.94	Little M.P. et al., 2021 [5]; Bernstein J. et al., 2020 [4]
Three Mile Island study [90]	0–>0.0002 (обсуждение данных из Talbott E.O. et al., 2003 [90] см. выше)	Little M.P. et al., 2008; 2009; 2010 [19, 20, 61]; Little M.P., 2013 [22]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
Techa River study	0–0.51	Little M.P., 2013; 2016; 2021 [5, 22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
Semipalatinsk nuclear test study	0–0.63 [22–24]; 0–1.0 [5]	Little M.P., 2013; 2016; 2021 [5, 22, 24]; Little M.P., Lipshultz S.E., 2015 [23]
Yangjiang high background area study	<0.025–>0.125	Little M.P., 2021 [5]

* Working level month (WLM). WL – radon concentration. WLM converted to Bq h m^{-3} using $0.27 \times 10^{-3} \text{ WL (Bq/m}^3\text{)}^{-1}$ and 170 h per working month [136].

налам публикаций, использованных для обзоров и мета-анализов.

Из табл. 2 видно, во-первых, подтверждение эклектичности выборок для обзоров и мета-анализов, рассмотренной выше. Во-вторых — несколько произвольное комбинирование источников для мета-анализа (“убрано — добавлено”), часто без видимых объяснений этому. В-третьих — реальное отсутствие данных для малых доз радиации с низкой ЛПЭ. Единичные такие источники (выделены полужирным в табл. 2: резиденты на Three Mile Island [90], работники ядерной индустрии Франции из Zhivin S. et al., 2019 [94]), рассмотрены нами ранее и они никаким “подтверждением” не являются. Еще в табл. 2 включены данные для шахтеров урановых рудников, для которых, порой, нет сведений в оригиналах о накопленной дозе внешнего облучения, но имеются данные о радоновой экспозиции, причем высокого уровня. Таким образом, шахтеры, помимо влияния массы нерадиационных факторов, не могут в принципе служить иллюстрацией эффекта малых доз на смертность от болезней системы кровообращения.

Для двух работ из мета-анализа Bernstein J. et al., 2020 [4], со ссылками на NCRP-2018 [14], диапазоны доз не удалось реконструировать, но представленные в [4] ERR на 1 Зв весьма малы, и сомнительно, что пересчитанные на 0.1 Гр риски (исходя из ЛБК), равные 0.0006–0.01, можно в принципе зафиксировать.

Отсутствуют эффекты малых доз по указанным заболеваниям и для работников ПО “Маяк”. В табл. 3 представлена, вероятно, практически вся выборка для соответствующих исследований (нам известна 31 публикация). Полные ссылки вводить в список литературы было нецелесообразно, и они, кроме использованных выше, приведены в табл. 3 в кратком виде.

Только в двух исследованиях (Simonetto C. et al., 2014 [137] и Azizova T.V. et al., 2018 [44]) авторы как-то исследовали эффекты доз до 0.1 Гр. В первом случае для ишемической болезни сердца не было обнаружено дозовой зависимости ни внутри диапазона 0–1.0 Гр (т.е. для малых и средних доз; см. первую строку в табл. 3), ни для всего диапазона (0–>4 Гр; данные не приводятся) [137]. К тому же RR работы 2014 г. [137] не подтверждаются результатами более позднего исследования 2018 г. [44]. В последнем имеются данные по RR для диапазона доз 0.05–0.1 Гр сравнительно с группой, накопившей 0–0.05 Гр, показатели которой приняты за единицу (вторая строка в табл. 3). Видны, однако, или обратные эффекты, или очень небольшие RR, составившие максимум 1.17 (статистически значимо) только для одного показателя для комплекса “Sellafield”. Этот эффект может

быть случайным, учитывая, что два остальных показателя RR здесь меньше единицы.

Помимо прочего, работники и ПО “Маяк”, и комплекса “Sellafield” массово (до 40% для ПО “Маяк” и до половины для “Sellafield” [44]) подвергались внутреннему воздействию α -частиц Pu. Так что данные когорты вряд ли подходят для изучения эффектов малых доз внешнего излучения с низкой ЛПЭ, разве что некие специально выбранные субкогорты.

Как бы то ни было, сводка данных в табл. 3 отчетливо показывает, что влияние малых доз радиации (до 0.1 Гр) на смертность от болезней системы кровообращения применительно к когорте ПО “Маяк” так и не изучено, несмотря на более чем три десятка работ за порядка 12 лет. В последней публикации Azizova T.V. et al., 2022 [138], авторы, впрочем, выявили отсутствие дозовых зависимостей для всей когорты как для болезней системы кровообращения в целом, так и (ср. с [137]) для ишемической болезни сердца и даже для цереброваскулярных патологий, которые в более ранних работах были наиболее “радиочувствительны” [115]. Причем отсутствие зависимости получено как для излучения с низкой ЛПЭ и для воздействия нейтронов, так и для экспозиции за счет α -частиц. Последнее — для мужчин; для женщин некоторые эффекты выявлялись [138], что не совсем логично и может объясняться просто случайностями или, скорее, большим накоплением плутония у женщин. Так, средние дозы для изученных групп составили для мужчин и женщин соответственно: 0.45 и 0.36 Гр (внешнее облучение), и 0.18 и 0.40 Гр (α -частицы Pu) [138], а верхние границы намного больше (единицы грей; см. в табл. 2). Поэтому отсутствие эффектов *в принципе* выглядит несколько неожиданно: все-таки для доз свыше 0.5 и 1.0 Гр внешнего облучения учащение смертности от болезней системы кровообращения показано и удостоверено НКДАР ООН [1, 10, 11], МКРЗ [7, 8], NCRP [13, 14], BEIR [45] и др. организациями [15] (см. также раздел “Введение”).

Однако, как видим, дозы должны быть не менее 0.5 Гр, и это отменяет лучевую атрибутивность всех типов болезней системы кровообращения для подавляющего большинства облученных контингентов, как населения, так и профессионалов, никак не достигающих подобного уровня экспозиций (кроме чрезвычайных ситуаций и аварий, радиотерапии, и, возможно, множественных компьютерных томографий, особенно в прошлые десятилетия [139]).

Вероятно, этот факт и заставил М.Р. Little ввести свой, самобытный диапазон — “мало-средние дозы” (“low-moderate”) — от 0.1 до 0.5 Гр [5] (близкие конструкции есть и в более ранних обзорах [21–24]).

Таблица 3. Минимальные дозы внешнего облучения для работников ПО “Маяк” в исследованиях частоты смертности от болезней системы кровообращения
Table 3. Minimum doses of external exposure for the Mayak PA workers in studies of the mortality rate from diseases of the circulatory system

Диапазон минимальных доз внешнего облучения	Источник*
0–0.02 Гр принято за 1 для RR . Ишемическая болезнь сердца: RR = 1.11; 0.05–0.1 Гр: RR = 1.05; 0.1–0.2 Гр: RR = 1.08; 0.2–0.5 Гр: RR = 1.09; 0.5–1.0 Гр: RR = 1.02 ($r = 0.229$; $p = 0.663^{**}$)	Simonetto C., Azizova T.V. ... et al. PLoS ONE. 2014; 9: e96309 [137]
0–0.05 Гр принято за 1 для RR . Второй диапазон 0.05–0.10 Гр : циркуляторные: RR = 0.91 (ПО “Маяк”), RR = 1.06 (Sellafeld); ишемическая болезнь сердца: RR = 0.93 (ПО “Маяк”), RR = 1.17 (Sellafeld); цереброваскулярные патологии: RR = 0.83 (ПО “Маяк”), RR = 0.78 (Sellafeld)	Azizova T.V. et al. Radiat. Res. 2018; 189 (4): 371–88 [44]
<0.05 Гр принято за “1” для RR . Второй диапазон 0.05–0.25 Гр	Azizova T.V. et al. J. Radiol. Prot. 2015; 35 (3): 517–38
0–0.1 Гр принято за “1” для RR (в одном случае для отношения шансов)	1. Azizova T.V. et al. Radiat. Environ. Biophys. 2011; 50 (4): 539–52 [29]. 2. Azizova T.V. et al. Radiat. Res. 2014; 182 (5): 529–44 [115]. 3. Azizova T.V. et al. Br. J. Radiol. 2015; 88 (1054): Article 20150169 (24 p.) [28]. 4. Azizova T.V. и др. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2015; 60 (4): 43–61. 5. Azizova T.V. и др. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2016; 61 (5): 13–26. 6. Кузнецова К.В., Azizova T.V., Банникова М.В. Радиация и риск. 2018; 27 (2): 86–96.
<0.2 Гр	1. Azizova T.V. et al. Health Phys. 2012; 103 (1): 3–14. 2. Azizova T.V. и др. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2012; 57 (1): 17–29. 3. Григорьева Е.С. и др. Тез. межд. конф. “Проблемы медицины в современных условиях”. Казань, 2014 г. С. 170–174. 4. Simonetto C., ... Azizova T.V. ... et al., PLoS ONE. 2015; 10 (5): e0125904. 5. Azizova T.V. и др. Здравоохранение Российской Федерации. 2016; 60 (6): 317–24. 6. Azizova T.V. и др. Тер. архив. 2017; 89 (1): 18–27 [31].
0–2 Гр принято за “1” для RR	1. Azizova T.V. и др. Радиационная биология. Радиоэкология. 2012; 52 (2): 158–66 [47]. 2. Moseeva M.B., Azizova T.V. et al. Radiat. Environ. Biophys. 2014; 53 (2): 469–477.

Таблица 3. Окончание

Диапазон минимальных доз внешнего облучения	Источник*
>0.2 Гр	Азизова Т.В. и др. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2012; (1): 5–11.
<0.5 Гр	1. Azizova T.V. et al. Radiat. Res. 2010; 174 (2): 155–68 [46]. 2. Azizova T.V. et al. Radiat. Res. 2010; 174 (6): 851–64. 3. Азизова Т.В. и др. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2010; 55 (5): 14–23. 4. Азизова Т.В. и др. Мед. радиология и радиац. безопасность 2010; 55 (6): 26–38. 5. Азизова Т.В. и др. Мед. радиология и радиац. безопасность 2011; 56 (1): 18–27 [89]. 6. Азизова Т.В. и др. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2011; 56 (3): 28–36. 7. Григорьева Е.С., Азизова Т.В. и др. Вопросы радиационной безопасности. 2012; (1): 80–88. 8. Мосеева М.Б., Азизова Т.В. и др. Радиационная биология. Радиоэкология. 2012; 52 (2): 149–157. 9. Азизова Т.В. и др. Здравоохранение Российской Федерации. 2014; 58 (6): 42–5. 10. Азизова Т.В. и др. Ж. Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (12): 128–132. 11. Жунтова Г.В., Азизова Т.В. и др. Вопросы радиационной безопасности. 2017; (2): 47–57.
<1 Гр	1. Bolotnikova M.G. et al. Sci. Total Environ. 1994; 142 (1–2): 29–31. 2. Кабашева Н.Я. и др. Вопросы радиац. безопасности. 2001; (3): 44–50.

* Ссылки на источники представлены в сокращенном виде и в большинстве случаев не входят в основной список литературы.

** Корреляция Пирсона с серединами диапазонов доз (наш расчет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном разделе ссылки, как правило, не приводятся — их можно найти выше.

В последние порядка полутора десятилетий дискутируется вопрос о влиянии облучения в малых дозах на неопухолевые патологии, обусловленные не стохастическими, а тканевыми, детерминированными последствиями облучения. Наиболее важные из них — болезни системы кровообращения (собирательный термин) с большим вкладом ишемической болезни сердца и цереброваскулярных патологий. С 2005 г. [16], а особенно с 2008 г. [17, 19], множество авторов в систематических и нарративных обзорах, а также в мета-анализах, делают настоятельные предположения и даже окончательные выводы об учащении смертности от болезней системы кровообращения после облучения в том числе в малых дозах. И хотя понятие об уровне “малых доз” редкоизионизирующей радиации у многих исследователей до сих пор размыто, все же к последнему десятилетию международные и имеющие международный авторитет организации четко определяют данный диапазон — до 0.1 Гр.

Исследования смертности от болезней системы кровообращения у облученных когорт или групп людей имеют основной целью оценку ERR на 1 Гр/Зв. С упорной настойчивостью в течение более чем 15 лет разные авторы, почти нацело при лидерстве М.Р. Little, публикуют подборки (таблицы) источников с данными по ERR на 1 Гр/Зв как для болезней системы кровообращения в целом, так и для их отдельных типов. Двумя группами авторов проведены пять соответствующих мета-анализов (2010–2020), мало чем отличающихся друг от друга. Получены, так сказать, “объединяющие” оценки рисков.

Но указанные мета-анализы объединяют вряд ли объединяемые группы, если изучать столь мультифакториальные по причинности патологии, как болезни системы кровообращения. Такие работы подпадают под смысл крылатого мема по критике мета-аналитических исследований как таковых: налицо объединение “яблок с апельсинами” [59, 60, 103–106]. А на наш взгляд — скорее гранатов с дерева с гранатами из воинского припаса: от радиотерапии язвы желудка и детей со стриженным лишаем до шахтеров урановых рудников и ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Таким образом, хотя объединение исследований в мета-анализе и является “предметом научного суждения” [59], тем не менее, как говорил в 1963 г. один из основателей медицинской статистики, доказательной медицины и современных методов в эпидемиологии, Austin Bradford Hill, никогда не следует “выбрасывать здравый смысл в окно” [109]. На наш взгляд, мета-анализы на те-

му от М.Р. Little и иных авторов вряд ли отвечают пожеланию А.В. Hill.

Помимо прочего, в мета-анализы М.Р. Little, порой, при попытке унифицирования выборки, включены результаты его собственного пересчета показателя как бы с учетом ЛБК. Так, в оригинале работы [91] данные (вместе с 95% CI) приведены для RR на 100 мЗв, а в обзорах и мета-анализах М.Р. Little эти величины, для получения нужных ERR на 1 Гр, просто умножены на 10; получились абсурдно высокие значения (рис. 1). Такой подход неправилен, поскольку оценки ERR на 1 Гр/Зв для диапазонов малых доз могут отличаться от оценок для более высоких доз в разы (рис. 2–5). И сам М.Р. Little в курсе этого [5, 99].

Встречаются в выборках М.Р. Little также иные абсурдные данные, которые непонятно для чего были приведены и воспроизводились не раз, к примеру, ERR на 1 Гр, равные –274 и –951. Такие “подавляющие”, “драматические” риски в эпидемиологии были зарегистрированы, согласно нашей подборке [116, 117], только для *некоторых* врожденных пороков развития после приема беременными талидомида, да для частоты аденокарциномы влагалища у дочерей тех, кто во время беременности принимал диэтилstilбестрол. В отличие от болезней системы кровообращения, фоновые риски для подобных аномалий совершенно ничтожны, поэтому даже отдельные случаи подобных заболеваний обеспечивают значительные величины ERR.

Тем не менее мы сочли полезным проанализировать конечные величины ERR на 1 Гр/Зв из мета-анализов М.Р. Little и других авторов на предмет значимости с позиций классической эпидемиологии (табл. 1). Оказалось, что, согласно наиболее принятой ординальной шкале для RR (шкала Монсона [118]), такие риски либо расцениваются как незначимые (RR до 1.2; ERR, соответственно, до 0.2), либо, для цереброваскулярных патологий, как “слабые” (ERR = 0.2–0.5). Причем для некоторых авторов, не придерживающихся шкалы Монсона, незначимый риск начинается уже при $RR < 1.5$ [116, 117, 119]. Все это объясняют возможным вкладом заведомо неучитываемых смещений и конфаундеров, особенно важных при слабых эффектах [116, 117] и, добавим, особенно важных для столь мультифакториальных патологий, как болезни системы кровообращения.

К тому же следует отметить, что даже столь ничтожные риски оценены для дозы в 1 Гр, которую подавляющее большинство когорт и групп людей не накапливают. Авторы мета-анализа, проведенного без участия М.Р. Little [4], высчитав эти риски, приходят к выводу, что риск смертности от болезней системы кровообращения для работников ядерной индустрии, при накоплении средней

годовой дозы, в 3500 раз ниже, чем от пассивного курения. Наш аналогичный расчет с использованием средней кумулятивной дозы для работников ядерной индустрии разных стран (31.1 мЗв [68]) показал хоть и не столь чрезвычайное, но тоже впечатляющее значение — в 700 раз (и в 35 раз за период занятости, принятый за 20 лет).

Из всего этого следует, что в подавляющем большинстве случаев контакта с радиационным фактором риски смертности от болезней системы кровообращения настолько незначительны, что про них полезно забыть. На наш взгляд, следует придерживаться выводов не отдельных авторов, с каким угодно авторитетом, а выводов международных и имеющих международное значение организаций [7, 8, 13–15, 45], согласно которым порог эффекта составляет 0.5 Гр, безотносительно вида воздействия — острого или хронического [7, 8].

Наконец, наш анализ всех источников, которые были включены в обзоры и мета-анализы на рассматриваемую тему, продемонстрировал отсутствие экспозиций, ограниченных только малыми дозами. Практически все облученные группы имели максимальную экспозицию в средних (0.1–1 Гр) и в больших дозах (единицы грей), нередко с внутренним облучением (табл. 2). Поэтому выводы из таких выборок об “эффектах малых доз” (к тому же, как было видно, столь ничтожных) заведомо неправомерны. Длительные и углубленные исследования работников ПО “Маяк”, реализовавшиеся минимум в 31 публикации, практически не прибавили данных об эффектах малых доз, поскольку, за исключением двух источников [44, 137], подобные группы в работах не представлены или приняты за “1” для последующих расчетов RR (табл. 3). А в названных источниках [44, 137] имелось или полное отсутствие дозовой зависимости при ничтожных эффектах [137], или последствия облучения в большинстве попадали под обратную зависимость.

Получается так, что продекларированные в 94% известных нам обзоров и мета-анализов на данную тему так называемые “эффекты малых” доз просто не могут быть показаны на подобном материале¹⁷.

И здесь нельзя не упомянуть, что в ряде радиобиологических исследований облучение в малых дозах оказывало благоприятное влияние на уровень болезней системы кровообращения, в частности, по защите от воспаления сосудов, по замедлению развития атеросклероза и пр. [2, 6, 102, 140]. Следует сказать, что М.Р. Литтл в своих публикациях данные факты упоминает, как в последнем (2021) [5], так и в первом (2008) обзоре [19]¹⁸. Но это, похоже, не слишком отразилось на его алармистской парадигме.

В Сообщении 2 нами намечен объединяющий анализ данных по ERR на 1 Гр/Зв для гораздо бо-

лее гомогенной по всем параметрам выборки — только для работников ядерной индустрии, включая переработку урана и т.п. Данные для собственно шахтеров наше исследование охватывать не будет. К началу 2022 г. база данных по медико-биологическим эффектам у работников ядерной индустрии различных стран мира (база поддерживается двумя первыми авторами настоящей работы) [51, 68] насчитывает порядка 1200 источников.

ПРИМЕЧАНИЯ

1. “It is the judgement of the Committee that, given the inconsistent epidemiological data and the lack of a biologically plausible mechanism, the present scientific data are not sufficient to establish a causal relationship between ionizing radiation and cardiovascular disease at doses of less than about 1–2 Gy” [10]. “The Committee’s review was not able to draw any conclusions about a direct causal relationship between irradiation at doses below about 1 to 2 Gy and excess incidence of cardiovascular and other non-cancer diseases” [11].

2. “...the absorbed dose threshold for circulatory disease may be as low as 0.5 Gy, with approximately 1% of exposed individuals developing cardiovascular or cerebral diseases >10 years after exposure. However, it is unclear whether or not the threshold is the same for acute, fractionated, and chronic exposures, and in the absence of evidence, it is assumed that the threshold dose is the same in all cases” [7].

3. “There is not sufficient evidence in human studies that absorbed doses in the heart ≤ 0.5 Gy cause CVDs” [14].

4. “...although such mechanisms cannot be ruled out, the evidence for a low dose (<0.5 Gy) risk of cardiovascular disease is not persuasive, and further research is required to understand the nature of the association between cardiovascular risk and radiation dose observed at moderate doses in epidemiological studies” [15].

5. Сходные подходы по дифференциации патологий применялись рядом авторов при поиске в PubMed: а) НКДАР-2019 [1] “Circulatory + Heart + Cerebrovascular + Stroke (инсульт) + Cardiovascular”; б) Little M.P. et al., 2021 [5]: ((radiation AND cerebrovascular) AND disease) OR (radiation AND stroke) OR ((radiation AND myocardial) AND infarction) OR ((radiation AND heart) AND disease) OR ((radiation AND circulatory) AND disease) OR ((radiation AND artery) AND disease) OR (radiation AND hypertension)).

6. “In this paper, we systematically review the epidemiological evidence for associations between low and moderate doses (<5 Gy) of ionizing radiation and late-occurring cardiovascular disease” (2008) [19].

7. “In this paper, we extend previous systematic reviews by Little et al. (2008, 2009) of the evidence for a causal interpretation of these epidemiological associations between low- and moderate-dose radiation exposure and circulatory disease... (<5 Sv)” [20].

8. “Our review supports an association between circulatory disease mortality and low and moderate doses of ionizing radiation... cumulative mean <0.5 Sv” (2012) [21].

9. “Here, we briefly summarize the evidence for a causal association between moderate- and low-level radiation exposure (whether at high or low dose rates) and these various types of non-malignant diseases, with special focus on car-

diovascular disease, because of its potential impact on radiation detriment” people exposed to low and moderate doses of radiation (mean dose <0.5 Gy)” (2013) [22].

10. “The review provides strong evidence in support of a causal association between both low and high dose radiation exposure and most types of circulatory disease” “Most of the other studies considered here involved low-to-moderate mean cumulative radiation doses – 0.2 Gy or less” (2016) [24].

11. “We document statistically significant excess risk of the major types of circulatory disease, specifically ischemic heart disease and stroke, in moderate- or low-dose exposed groups” “Heterogeneity in excess relative risks per unit dose in epidemiological studies at low (<0.1 Gy) at low-moderate (>0.1 Gy, <0.5 Gy) doses may result from confounding and other types of bias, and effect modification by established risk factors” (2021) [5].

12. В техническом сообщении [4] представлен систематический разбор всех источников с эффектами облучения на болезни системы кровообращения по группам “Пострадавшие от атомных бомбардировок”, “Радиотерапия”, “Работники ядерной индустрии”, “Радиологи” и мн. др., а затем в таблице даны только конечные результаты мета-анализа для эффектов по ERR на 1 Зв (95% CI – доверительные интервалы) без указания на то, какие работы вошли в конечные оценки, отдельно для всех сердечно-сосудистых патологий (0.05), для ишемической болезни сердца (0.07) и цереброваскулярных заболеваний (0.05).

13. “The results of this evaluation and meta-analysis from high-quality studies suggest that there is a likelihood of a slight, but statistically significant positive association between exposure to ionizing radiation and increased risk of CVD mortality, perhaps at doses lower than previously seen. Many factors influence CVD risks, but for comparison, the increase in CVD risk when extrapolated from the meta-analysis results to an average nuclear power plant worker’s annual exposure is about 3,500 times less than the increased risk from being exposed to secondhand smoke at home or at work” [4].

14. В [4] для частоты сердечных заболеваний после пассивного курения представлен $RR = 1.25–1.3$ со ссылкой на сайт Centers for Disease Control and Prevention [76]. Почти такие же данные ($RR = 1.2–1.3$) можно найти в фундаментальном американском пособии по эпидемиологии от 2019 г. [77].

15. Значительно более высокие величины ERR на 1 Гр/Зв при расчете для области меньших доз некоторые авторы расценивают как указание на то, что экстраполировать эффекты из диапазона высоких доз в диапазон малых нельзя. Но не вследствие неопределенностей, что логично, а потому, что может иметься “недооценка” рисков (например, [81]). При этом закладываются основы эпидемиологии малых доз, для которых эффекты характеризуются высокой степенью неопределенности (а зависимости “доза–эффект” с равной статистической значимостью описываются различными функциями, не только линейной – НКДАР, BEIR, NCRP [45, 70, 73, 95, 96]). Последнее приводит к высокому вкладу смещений (bias) и вмешивающихся факторов (confounder), а также просто случайностей [58, 97]. Непропорционально высокие относительные риски в расчете на единицу дозы для малых воздействий регистрируются в эпидемиологии не потому, что к таким дозам имеется “гиперчувствительность”, а потому, что они малы, а фоновые эффекты от

иных факторов – неизменны, причем для таких показателей, как частота болезней системы кровообращения – и очень высоки. Для когорты LSS в Ozasa K. et al., 2012 [80] предполагается к тому же, что для подгруппы с малыми дозами может вносить вклад медицинское облучение за долгие десятилетия “тщательного слежения за пострадавшими”, смещение отбора (selection bias) и пр.

16. НКДАР с 2012 г., в связи с появлением ряда опровергающих данных, не поддерживает возможность индукции нестабильности генома при облучении в малых дозах (до 0.1 Гр радиации с низкой ЛПЭ). В “Белой книге” НКДАР от 2012 г. [125] эти положения подкрепляются ссылками в том числе на две работы одного из нас [65, 124]. В следующем документе НКДАР-2019 по биологическим механизмам радиационных эффектов (издан в 2020 г.) соответствующие положения Комитета остались неизменными: “The UNSCEAR 2012 White Paper [125] to consider the impact of the nontargeted effects, including genomic instability, bystander phenomena and adaptive responses... noted... an emerging consensus on a lack of observations of transmissible instability following low-LET exposures below 0.5 Gy”. Но если вспомнить 2000-е годы, то в то время конъюнктура нестабильности генома после облучения в малых дозах захватила как отечественные, так и зарубежные исследования (см. в [65, 66, 124]).

17. В нашей подборке имеются 33 работы, в которых показатели RR или ERR для болезней системы кровообращения в целом или для отдельных типов этих патологий представлены для различных диапазонов доз, например, 0–20, 20–50, 50–100, 100–200, 200–500 мГр и т.д. (среди цитированных выше – это [32, 35, 37–42, 44, 49, 50, 91, 129, 130]). Важным является вопрос о том, имеются ли в таких случаях повышения рисков для области малых доз, но данный вопрос ни в каких обзорах и мета-анализах [2–7, 16–25, 61, 64], насколько можно было видеть, не рассмотрен. Наше предварительное исследование корреляции между серединами указанных диапазонов доз и показателями RR для болезней системы кровообращения не продемонстрировало никакой ассоциации применительно к суммарной выборке, т.е. в pooled-анализе (данные запланированы к опубликованию позже).

18. “Thus, in contrast to high-dose radiation, acute doses in the range 0.1–1 Gy may result in down-regulation of the adhesion of leukocytes to the endothelium and thus may have an anti-inflammatory effect [19]. Как видим, в отличие от остальных источников, появившихся на протяжении следующих лет 12 (см. выше), в этом обзоре 2008 г. [19] диапазон подразумеваемых малых доз назван правильно.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ СУБЪЕКТИВНЫХ УКЛОНОВ

Конфликт интересов отсутствует. Представленное исследование, выполненное в рамках бюджетной темы НИР ФМБА России, не поддерживалось никакими иными источниками финансирования. Не имелось ограничений или внешних объективных либо субъективных вмешивающихся факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of selected health effects and inference of risk due to radiation exposure. New York, 2020. P. 21–192.
2. Baselet B., Ramadan R.A., Benotmane A.M. et al. Selected endothelial responses after ionizing radiation exposure // *Endothelial Dysfunction – Old Concepts and New Challenges* / Ed. H. Lenasi. IntechOpen, 2018. P. 365–390.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.72386>
3. Wakeford R. Does low-level exposure to ionizing radiation increase the risk of cardiovascular disease? // *Hypertension*. 2019. V. 73. № 6. P. 1170–1171.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.11892>
4. Bernstein J., Dauer L., Dauer Z. et al. Cardiovascular risk from low dose radiation exposure. Review and scientific appraisal of the literature. 3002018408. Technical Report. Palo Alto (CA): Electric Power Research Institute (EPRI). Final Report, 2020. 144 p.
<https://www.epri.com/research/products/000000003002018408> (address data 2022/01/21).
5. Little M.P., Azizova T.V., Hamada N. Low- and moderate-dose non-cancer effects of ionizing radiation in directly exposed individuals, especially circulatory and ocular diseases: a review of the epidemiology // *Int. J. Radiat. Biol.* 2021. V. 97. № 6. P. 782–803.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1876955>
6. Tapio S., Little M.P., Kaiser J.C. et al. Ionizing radiation-induced circulatory and metabolic diseases // *Environ. Int.* 2021. V. 146. Art. 106235. 16 p.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106235>
7. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Annals of the ICRP* / Ed. C.H. Clement. Amsterdam – New York: Elsevier, 2012. 325 p.
8. Hendry J.H. Threshold doses and circulatory disease risks // *Ann. ICRP*. 2015. V. 44. № 1. Suppl. P. 69–75.
<https://doi.org/10.1177/0146645314560688>
9. Schollnberger H., Eidemuller M., Cullings H.M. et al. Dose-responses for mortality from cerebrovascular and heart diseases in atomic bomb survivors: 1950–2003 // *Radiat. Environ. Biophys.* 2018. V. 57. № 1. P. 17–29.
<https://doi.org/10.1007/s00411-017-0722-5>
10. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. United Nations. New York, 2006. P. 325–383.
11. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-seventh session, includes Scientific Report: summary of low-dose radiation effects on health. New York: United Nations, 2011. 106 p.
12. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2013. Т. 58. № 2. С. 5–21. [Koterov A.N. From very low to very large doses of radiation: new data on ranges definitions and its experimental and epidemiological basing. *Medit. Radiologia Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2013. V. 58. № 2. P. 5–21. (In Russ. Engl. abstr.)]
13. NCRP Report No 171. Uncertainties in the estimation of radiation risks and probability of disease causation. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements, 2012. 418 p.
14. NCRP Commentary No 27. Implications of recent epidemiologic studies for the linear-nonthreshold model and radiation protection. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements, 2018.
15. EPA Radiogenic cancer risk models and projections for the U.S. population (Blue Book). EPA-HQ-OAR-2011-0436; FRL-9313-4. Federal Register. 2011. V. 76. № 104. P. 31329–31330. Washington: Environmental Protection Agency, D.C., 2011.
16. McGale P., Darby S.C. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence // *Radiat. Res.* 2005. V. 163. № 3. P. 247–257.
<https://doi.org/10.1667/rr3314>
17. McGale P., Darby S.C. Commentary: a dose-response relationship for radiation-induced heart disease-current issues and future prospects // *Int. J. Epidemiol.* 2008. V. 37. № 3. P. 518–523.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyn067>
18. McMillan T.J., Bennett M.R., Bridges B.A. et al. Circulatory disease risk, subgroup on circulatory disease risk of the Advisory Group on Ionising Radiation // AGIR-2010. Circulatory disease risk. Report of the independent Advisory Group on Ionising Radiation. Chilton, Doc HPA, RCE-16. 2010. 116 p.
19. Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms // *Radiat. Res.* 2008. V. 169. № 1. P. 99–109.
<https://doi.org/10.1667/RR1070.1>
20. Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms // *Radiat. Environ. Biophys.* 2010. V. 49. № 2. P. 139–153.
<https://doi.org/10.1007/s00411-009-0250-z>
21. Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D. et al. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks // *Environ. Health Perspect.* 2012. V. 120. № 11. P. 1503–1511.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1204982>
22. Little M.P. A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases // *Radiat. Environ. Biophys.* 2013. V. 52. № 4. 435–449.
<https://doi.org/10.1007/s00411-013-0484-7>
23. Little M.P., Lipshultz S.E. Low dose radiation and circulatory diseases: a brief narrative review // *Cardio-Oncology*. 2015. V. 1. Art. 4. 10 p.
<https://doi.org/10.1186/s40959-015-0007-6>

24. *Little M.P.* Radiation and circulatory disease // *Mutat. Res.* 2016. V. 770. Pt B. P. 299–318. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.008>
25. *Kreuzer M., Auvinen A., Cardis E. et al.* Low-dose ionizing radiation and cardiovascular diseases – Strategies for molecular epidemiological studies in Europe // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2015. V. 764. P. 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.03.002>
26. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death: Based on the Recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975, and Adopted by the Twenty-ninth World Health Assembly, 1975 revision. V.I. World Health Organization: Geneva, 1977. 353 p. [Translated in Russian: Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. Классификация основана на рекомендациях Конференции по Девятому пересмотру (1975 г.) и принята Двадцать девятой Всемирной ассамблеей здравоохранения. Т. I. Женева, ВОЗ. М.: Медицина, 1980. 758 с.]
27. Classification of Diseases, Functioning, and Disability. CDC. Center for Disease Control and Prevention. NCHS. National Center for Health Statistics. World Health Organization (WHO), 2021. <https://www.cdc.gov/nchs/icd/index.htm> (address data 2022/01/12)
28. *Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Haylock R.G. et al.* Ischaemic heart disease incidence and mortality in an extended cohort of Mayak workers first employed in 1948–1982 // *Br. J. Radiol.* 2015. V. 88. № 1054. Art. 20150169. 24 p. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150169>
29. *Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B. et al.* Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948–1972 // *Radiat. Environ. Biophys.* 2011. V. 50. № 4. P. 539–552. <https://doi.org/10.1007/s00411-011-0377-6>
30. *Azizova T., Briks K., Bannikova M., Grigoryeva E.* Hypertension Incidence Risk in a Cohort of Russian Workers Exposed to Radiation at the Mayak Production Association Over Prolonged Periods // *Hypertension.* 2019. V. 73. № 6. P. 1174–1184. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11719>
31. *Азизова Т.В., Григорьева Е.С., Хантер Н. и др.* Риск смерти от болезней системы кровообращения в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению // *Тер. архив.* 2017. Т. 89. № 1. С. 18–27. [*Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Hunter N et al.* Mortality from circulatory diseases in a cohort of patients exposed to chronic radiation // *Ter. Arkh.* 2017. V. 89. № 1. P. 18–27. (In Russ. Engl. abst.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh201789118-27>
32. *McGeoghegan D., Binks K.* The mortality and cancer morbidity experience of employees at the Chapelcross plant of British Nuclear Fuels plc, 1955–95 // *J. Radiol. Prot.* 2001. V. 21. № 3. P. 221–250. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/21/3/302>
33. *Omar R.Z., Barber J.A., Smith P.G.* Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels // *Br. J. Cancer.* 1999. V. 79. № 7–8. P. 1288–1301. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690207>
34. *Matanoski G.M.* Health Effects of Low-Level Radiation in Shipyard Workers. Final Report Johns Hopkins Univ., Baltimore, MD (United States). Dept. of Epidemiology. United States: N. p., DOE Report no. DOE/EV/10095.T2, DOE Contract No. DE-ACO2-79EV10095, National Technical Information Service, Springfield, VA, 1991. 437 p. <https://doi.org/10.2172/10103020>. <https://www.osti.gov/servlets/purl/10103020> (address data 2022/01/12)
35. *Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al.* Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers // *Br. J. Cancer.* 2009. V. 100. № 1. P. 206–212. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604825>
36. *Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al.* Third analysis of the National Registry for Radiation Workers: occupational exposure to ionizing radiation in relation to mortality and cancer incidence. Health Protection Agency. Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. Radiation Protection Division. HPA-RPD-062. Chilton, Didcot, Oxfordshire OX11 0RQ. 2009. 150 p. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/340090/HPA-RPD-062_for_website.pdf (address data 2022/01/12)
37. *Howe G.R., Zablotska L.B., Fix J.J. et al.* Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation // *Radiat. Res.* 2004. V. 162. № 5. P. 517–526. <https://doi.org/10.1667/rr3258>
38. *McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al.* The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // *Int. J. Epidemiol.* 2008. V. 37. № 3. P. 506–518. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn018>
39. *Cardis E., Gilbert E.S., Carpenter L. et al.* Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries // *Radiat. Res.* 1995. V. 142. № 2. P. 117–132. <https://doi.org/10.2307/3579020>
40. *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. V. 36. P. 1126–1135. <https://doi.org/10.1093/ije/dym138>
41. *Metz-Flamant C., Laurent O., Samson E. et al.* Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers // *Occup. Environ. Med.* 2013. V. 70. № 9. P. 630–638. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101149>
42. *Gillies M., Richardson D.B., Cardis E. et al.* Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS) // *Radiat. Res.* 2017. V. 188. № 3. P. 276–290. <https://doi.org/10.1667/RR14608.1>
43. *Leuraud K., Fournier L., Samson E. et al.* Mortality in the French cohort of nuclear workers // *Radioprot.*

2017. V. 52. № 3. P. 199–210.
<https://doi.org/10.1051/radiopro/2017015>
44. *Azizova T.V., Batistatou E., Grigorieva E.S. et al.* An assessment of radiation-associated risks of mortality from circulatory disease in the cohorts of Mayak and Sellafield nuclear workers // *Radiat. Res.* 2018. V. 189. № 4. P. 371–388.
<https://doi.org/10.1667/RR14468.1>
 45. National Research Council (NRC), Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2. National Academies Press, 2006. 422 p.
 46. *Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al.* Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958 // *Radiat. Res.* 2010. V. 174. № 2. P. 155–168.
<https://doi.org/10.1667/RR1789.1>
 47. *Азизова Т.В., Мосеева М.Б., Григорьева Е.С. и др.* Риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у работников, подвергшихся профессиональному облучению // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2012. Т. 52. № 2. С. 158–166. [*Azizova T.V., Moseeva M.B., Grigoryeva E.S. et al.* Mortality risk of cardiovascular diseases for occupationally exposed workers // *Radiats. Biol. Radioecol.* (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2012. V. 52. № 2. P. 158–166. (In Russ. Engl. abstr.)]
 48. *Zablotska L.B., Lane R.S., Frost S.E.* Mortality (1950–1999) and cancer incidence (1969–1999) of workers in the Port Hope cohort study exposed to a unique combination of radium, uranium and γ -ray doses // *BMJ Open.* 2013. V. 3. № 2. Article e002159. 10 p.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002159>
 49. *Zablotska L.B.* Mortality risks in the pooled analyses of the Canadian and German uranium processing worker. Canadian Nuclear Safety Commission contract 87055-13-0577. Final Report. R587.1. July 31, 2015. 43 p.
<https://www.nuclearsafety.gc.ca/eng/pdfs/research-project-R587-1.pdf> (address data 2022/01/12)
 50. *Zablotska L.B., Fenske N., Schnelzer M. et al.* Analysis of mortality in a pooled cohort of Canadian and German uranium processing workers with no mining experience // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2018. V. 91. № 1. P. 91–103.
<https://doi.org/10.1007/s00420-017-1260-9>
 51. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П.* Краткий обзор мировых исследований лучевых и нелучевых эффектов у работников ядерной индустрии // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Гомель).* 2020. № 1. С. 17–31. [*Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P.* Brief review of world researches of radiation and non-radiation effects in nuclear industry workers // *Medical and Biological Problems of Life Activity (Gomel).* 2020. № 1. С. 17–31. (In Russ. Engl. abstr.)]
 52. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Критерий Хилла “Эксперимент”. Контрафактический подход в дисциплинах нерадикационного и радиационного профиля // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2020. Т. 60. № 6. С. 565–594. [*Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill’s criteria “Experiment”. The counterfactual approach in non-radiation and radiation sciences // *Radiats. Biol. Radioecol.* (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2020. V. 60. № 6. P. 565–594. (In Russ. Engl. abstr.)]
<https://doi.org/10.31857/S0869803120060193>
 53. *Котеров А.Н., Вайнсон А.А.* Биологические и медицинские эффекты излучения с низкой ЛПЭ для различных диапазонов доз. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 3. С. 5–31. [*Koterov A.N., Wainson A.A.* Health effects of low Let radiation for various dose ranges // *Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2015. V. 60. № 3. P. 5–31. (In Russ. Engl. abstr.)]
 54. Info: Paul McGale, Medical Statistician. Oxford Population Health, 2022.
<https://www.ndph.ox.ac.uk/team/paul-mcgale> (address data 2022/01/21).
 55. Info: Sarah Darby. PhD. Professor of Medical Statistics in the University of Oxford. Oxford Population Health. 2022. <https://www.ndph.ox.ac.uk/team/sarah-darby>.
 56. *Darby S.C., Cutter D.J., Boerma M. et al.* Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. V. 76. № 3. P. 656–665.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.064>
 57. Info: Mark Little, D.Phil. Division of Cancer Epidemiology and Genetics at the National Cancer Institute. USA.gov. <https://dceg.cancer.gov/about/staff-directory/little-mark> (address data 2022/01/18).
 58. *Handbook of Epidemiology* / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. 2nd Ed. New York; Heidelberg; Dordrecht; London: Springer, 2014. 2498 p.
 59. *Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R.* Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons, Ltd, 2009. 421 p.
 60. *Carpenter C.J.* Meta-analyzing Apples and Oranges: how to make applesauce instead of fruit salad // *Hum. Commun. Res.* 2020. V. 46. № 2/3. P. 322–333.
<https://doi.org/10.1093/hcr/hqz018>
 61. *Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al.* Comments: The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // *Int. J. Epidemiol.* 2009. V. 38. № 4. P. 1159–1164.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyn122>
 62. *Dauer L.T., Brooks A.L., Hoel D.G. et al.* Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low-dose ionizing radiation // *Radiat. Prot. Dosim.* 2010. V. 140. № 2. P. 103–136. (Дополнение к BEIR-VII.)
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncq141>
 63. *Shore R.E.* Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer // *Radiat. Res.* 1992. V. 131. № 1. P. 98–111.
<https://doi.org/10.2307/3578322>
 64. *Gao L., Ding C.-Y.* Low dose radiation exposure and cardiovascular diseases: a review // *Int. J. Cardiovasc. Pract.* 2017. V. 2. № 4. P. 76–79.
<https://doi.org/10.21859/ijcp-030103>
 65. *Koterov A.N.* Genomic instability at exposure of low dose radiation with low LET. Mythical mechanism of

- unproved carcinogenic effects // *Int. J. Low Radiat.* 2005. V. 1. № 4. P. 376–451.
<https://doi.org/10.1504/IJLR.2005.007913>
66. Котеров А.Н. Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне *in utero* // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2006. Т. 46. № 5. С. 585–596. [Kotero A.N. The absence of the facts connected with the genomic instability after the irradiation in low doses by radiation with low LET // *Radiats. Biol. Radioecol.* (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2006. V. 46. № 5. P. 563–574. (In Russ. Engl. abstr.)]
 67. Wakeford R. Nuclear worker studies: promise and pitfalls // *Br. J. Cancer.* 2014. V. 110. № 1. P. 1–3.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2013.713>
 68. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Сравнение риска смертности от солидных раков после радиационных инцидентов и профессионального облучения // *Медицина катастроф.* 2021. № 3. С. 34–41. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Comparison of the risk of mortality from solid cancers after radiation incidents and occupational exposures // *Disaster Medicine* (“Meditsina katastrof”, Moscow) 2021. № 3. P. 34–41 (In Russ. Engl. abstr.)]
<https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-3-34-41>
 69. Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M. et al. First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada // *Am. J. Epidemiol.* 1998. V. 148. № 6. P. 564–574.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009682>
 70. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. New York, 2015. 86 p.
 71. Little M.P., Wakeford R., Bouffler S.D. et al. Review of the risk of cancer following low and moderate doses of sparsely ionising radiation received in early life in groups with individually estimated doses // *Environ. Int.* 2022. V. 159. Art. 106983.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106983>
 72. Котеров А.Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2009. Т. 54. № 3. С. 5–26. [Kotero A.N. Low dose and low dose rate of ionising radiation: the regulation of ranges, criterion of their forming and reality XXI century // *Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2009. V. 54. № 3. P. 5–26. (In Russ. Engl. abstr.)]
 73. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. V. I. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. New York: United Nations, 2008. P. 17–322.
 74. UNSCEAR 2020/2021. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume III. Biological mechanisms relevant for the inference of cancer risks from low-dose and low-dose-rate radiation. New York: United Nations, 2021. 238 p.
 75. Sagan LA. Human effects of chronic, low dose radiation. Implications for adjudication of compensation claims for radiation injury // *Arch. Environ. Health.* 1966. V. 13. № 3. P. 345–350.
<https://doi.org/10.1080/00039896.1966.10664568>
 76. Smoking and Heart Disease and Stroke. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. NCHS. National Center for Health Statistics, Classification of Diseases, Functioning, and Disability. World Health Organization (WHO). 2021. <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/heart-disease-stroke.html> (address data 2022/01/22).
 77. Szklo M., Nieto F.J. *Epidemiology. Beyond the Basics.* 4th Ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2019. 577 p.
 78. Radiation Effects Research Foundation. RERF Study Cohorts. Life Span Study (LSS), Adult Health Study (AHS), Children of Atomic-bomb Survivors (F1) Study, Clinical Study of the F1 Offspring of A-bomb Survivors.
https://www.rerf.or.jp/uploads/2017/07/Research_explanation-English.pdf (address data 2022/01/18).
 79. Ozasa K., Grant E., Kodama K. Japanese legacy cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors’ Offspring // *J. Epidemiol.* 2018. V. 28. № 4. P. 162–169.
<https://doi.org/10.2188/jea.JE20170321>
 80. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A. et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases // *Radiat. Res.* 2012. V. 177. № 3. P. 229–243.
<https://doi.org/10.1667/RR2629.1>
 81. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997 // *Radiat. Res.* 2003. V. 160. № 4. P. 381–407.
<https://doi.org/10.1667/rr3049>
 82. Yamada M., Wong F.L., Fujiwara S. et al. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998 // *Radiat. Res.* 2004. V. 161. № 6. P. 622–632.
<https://doi.org/10.1667/rr3183>
 83. Douple E.B., Mabuchi K., Cullings H.M. et al. Long-term radiation-related health effects in a unique human population: lessons learned from the Atomic Bomb Survivors of Hiroshima and Nagasaki // *Disaster Med. Public Health Prep.* 2011. V. 5. Suppl. 1. P. S122–S133.
<https://doi.org/10.1001/dmp.2011.21>
 84. Kerr G.D. DS86 and DS02 organ dose calculations // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2012. V. 149. № 1. P. 15–20.
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncr255>
 85. Radiation Effects Research Foundation (RERF). Dosimetry System 2002 (DS02).
<https://www.rerf.or.jp/en/glossary/ds02-en/> (address data 2022/01/18).
 86. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N. et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003 // *Br. Med. J.* 2010. V. 14. № 340. Article b5349. 8 p.
<https://doi.org/10.1136/bmj.b5349>
 87. Takahashi I., Shimizu Y., Grant E.J. et al. Heart disease mortality in the Life Span Study, 1950–2008 // *Radiat. Res.* 2017. V. 187. № 3. P. 319–332.
<https://doi.org/10.1667/RR14347.1>

88. Мосеева М.Б., Азизова Т.В., Григорьева Е.С. и др. Риск смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников ПО “Маяк” // Вopr. радиац. безопасности. 2010. № 4. С. 58–64. [Mosseeva M.B., Azizova T.V., Grigoryeva E.S. et al. Mortality risk from cerebrovascular diseases in the cohort of Mayak P.A. employees // Vopr. Radiatsionnoy Bezopasnosti (“Issues of radiation safety”, Ozersk). 2010. № 4. P. 58–64. (In Russ.)]
89. Азизова Т.В., Мьюрхед К.Р., Дружинина М.Б. и др. Риск смертности от ишемической болезни сердца в когорте работников ПО “Маяк” // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2011. Т. 56. № 1. С. 18–27. [Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. et al. Mortality risk from ischemic heart disease in the cohort of nuclear workers of Mayak PA // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2011. V. 56. № 1. P. 18–27. (In Russ. Engl. abstr.)]
90. Talbott E.O., Youk A.O., McHugh-Pemu K.P., Zborowski J.V. Long-term follow-up of the residents of the Three Mile Island accident area: 1979–1998 // Environ. Health Perspect. 2003. V. 111. № 3. P. 341–348. <https://doi.org/10.1289/ehp.5662>
91. Laurent O., Metz-Flamant C., Rogel A. et al. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003 // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2010. V. 83. № 8. P. 935–944. <https://doi.org/10.1007/s00420-010-0509-3>
92. Anderson J.L., Bertke S.J., Yiin J. et al. Ischaemic heart and cerebrovascular disease mortality in uranium enrichment workers // Occup. Environ. Med. 2020. V. 78. № 2. P. 105–111 <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106423>
93. Schubauer-Berigan M.K., Daniels R.D., Bertke S.J. et al. Cancer mortality through 2005 among a pooled cohort of U.S. nuclear workers exposed to external ionizing radiation // Radiat. Res. 2015. V. 183. № 6. P. 620–631. <https://doi.org/10.1667/RR13988.1>
94. Zhivin S., Guseva Canu I., Davesne E. et al. Circulatory disease in French nuclear fuel cycle workers chronically exposed to uranium: a nested case-control study // Occup. Environ. Med. 2018. V. 75. № 4. P. 270–76. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104575>
95. Boice J.D. Jr. The linear nonthreshold (LNT) model as used in radiation protection: an NCRP update // Int. J. Radiat. Biol. 2017. V. 93. № 10. P. 1079–1092. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1328750>
96. NCRP Report No 136. Evaluation of the linear-non-threshold dose-response model for ionizing radiation. National Council on Radiation Protection and Measurements, 2001. 263 p.
97. Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Радиационный гормезис и эпидемиология канцерогенеза: “вместе им не сойтись” // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2021. Т. 66. № 2. С. 36–52. [Kotero A.N., Wainson A.A. Radiation hormesis and epidemiology of carcinogenesis: “Never the twain shall meet” // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2021. V. 66. № 2. P. 36–52. (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-2-36-52>
98. Silver S.R., Bertke S.J. et al. Mortality and ionising radiation exposures among workers employed at the Fernald Feed Materials Production Center (1951–1985) // Occup. Environ. Med. 2013. V. 70. № 7. P. 453–463. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-100768>
99. Little M.P., Pawel D., Misumi M. et al. Lifetime mortality risk from cancer and circulatory disease predicted from the Japanese atomic bomb survivor Life Span Study data taking account of dose measurement error // Radiat. Res. 2020. V. 194. № 3. P. 259–276. <https://doi.org/10.1667/RR15571.1>
100. Rage E., Vacquier B., Blanchardon E. et al. Risk of lung cancer mortality in relation to lung doses among French uranium miners: follow-up 1956–1999 // Radiat. Res. 2012. V. 177. № 3. P. 288–297. <https://doi.org/10.1667/rr2689.1>
101. Yiin J.H., Anderson J.L., Daniels R.D. et al. Mortality in a combined cohort of uranium enrichment workers // Am. J. Ind. Med. 2017. V. 60. № 1. P. 96–108. <https://doi.org/10.1002/ajim.22668>
102. Schollnberger H., Kaiser J.C. Estimating risk of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation // Environ. Health Perspect. 2012. V. 120. № 12. P. A452–A453; author reply A453. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206046>
103. Vatz J.B. Meta-analysis: apples and oranges, or fruitless // Physic. Exec. 1991. V. 17. № 3. P. 40–42.
104. Gallo P.S. Jr. Meta-analysis – a mixed metaphor? // Am. Psychol. 1978. V. 33. P. 515–517.
105. Wortman P.M. Evaluation research: A methodological perspective // Ann. Rev. Psychol. 1983. V. 34. № 1. P. 223–260. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.34.020183.001255>
106. Eysenck H.J. Meta-analysis: an abuse of research integration // J. Spec. Educ. 1984. V. 18. № 1. P. 41–59. <https://doi.org/10.1177/002246698401800106>
107. Fletcher J. What is heterogeneity and is it important? // Br. Med. J. 2007. V. 334. № 7584. P. 94–96. <https://doi.org/10.1136/bmj.39057.406644.68>
108. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // Int. J. Epidemiol. 1999. V. 28. № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>
109. Hill A.B. Medical ethics and controlled trials // Br. Med. J. 1963. V. 1. № 5337. P. 1043–1049. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5337.1043>
110. Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Samoilov A.S. RET/PTC gene rearrangements frequency in papillary thyroid carcinoma worldwide depending on time after Chernobyl Nuclear Power Plant accident (pooled-analysis). Possible contribution of factors of diagnosis, “aggressive surgery”, radiation and age // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2016. V. 61. № 2. P. 5–21. (In Engl.)
111. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Отсутствие повышения частоты генных перестроек RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы после облучения в малых дозах. Объединенный анализ (pooled-анализ) молекулярно-эпидемиологических данных // Радиационная биология. 2021. Т. 63. № 1. С. 1–10. <https://doi.org/10.1080/0013788X.2021.1911111>

- гия. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 2. С. 152–170. [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. The absence of increase of *RET/PTC* gene rearrangement frequency in papillary thyroid carcinoma in human cohorts after irradiation at low doses. Pooled analysis of molecular epidemiological data // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2017. V. 57. № 2. P. 152–170. (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.7868/S0869803117020096>
112. 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. V. 74. № 882. P. 507–519. <https://doi.org/10.1259/bjr.74.882.740507>
 113. Feinstein A.R. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century // J. Clin. Epidemiol. 1995. V. 48. № 1. P. 71–79. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00110-c](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00110-c)
 114. Shapiro S. Meta-analysis/Shmeta-analysis // Am. J. Epidemiol. 1994. V. 140. № 9. P. 771–778. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117324>
 115. Azizova T.V., Haylock R.G., Moseeva M.B. et al. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak Worker Cohort 1948–1982 // Radiat. Res. 2014. V. 182. № 5. P. 529–544. <https://doi.org/10.1667/RR13680.1>
 116. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 4. С. 5–17. [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. Strength of association. Report 1. Graduation of relative risk // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost ("Medical Radiology and Radiation Safety"; Moscow). 2019. V. 64. № 4. P. 5–17. (In Russ. Engl. abstr.)] https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717
 117. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 1: Первые пять критериев Хилла: использование и ограничения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. № 3. С. 300–332. [Koterov A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 3, Part 1: First five Hill's criteria: use and limitations // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2021. V. 61. № 3. P. 300–332. (In Russian. English abstract.)] <https://doi.org/10.31857/S0869803121030085>
 118. Monson R.R. Occupational Epidemiology. Florida: Boca Raton: CRC Press, 1980. 219 p.; 2nd Ed. Florida: Boca Raton, CRC Press Inc., 1990. 312 p.
 119. Taubes G. Epidemiology faces its limits // Science. 1995. V. 269. № 5221. P. 164–169. <https://doi.org/10.1126/science.7618077>
 120. Lagarde F., Cullings H.M., Shimizu Y., Cologne J.B. Tiny excess relative risks hard to pin down (rapid response to Cardis et al 2005) // Br. Med. J. 2005. V. 331. № 7508. P. 77–81. <https://doi.org/10.1136/bmj.38499.599861.E0>. <https://www.bmj.com/content/331/7508/77/rapid-responses> (address data 2022/01/29).
 121. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries // Br. Med. J. 2005. V. 331. № 7508. P. 77–82. <https://doi.org/10.1136/bmj.38499.599861.E0>
 122. Lagarde F. Methodology issues in epidemiological assessment of health effects of low-dose ionising radiation // Radiat. Prot. Dosim. 2003. V. 104. № 4. P. 297–314. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a006193>
 123. Boffetta P. Causation in the presence of weak associations // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2010. V. 50. Suppl. 1. P. 13–16. <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.526842>
 124. Котеров А.Н. Радиационно-индуцированная нестабильность генома при действии малых доз радиации в научных публикациях и в документах международных организаций последних лет // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2009. Т. 54. № 4. С. 5–13. [Koterov A.N. Radiation-induced genomic instability at low dose radiation in scientific publications and in the documents of international organizations at the last years // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost ("Medical Radiology and Radiation Safety"; Moscow). 2009. V. 54. № 4. P. 5–13. (In Russ. Engl. abstr.)]
 125. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Biological mechanism of radiation action at low doses. New York, 2012. 35 p.
 126. Holm L.E., Hall P., Wiklund K. et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism // J. Natl. Cancer Inst. 1991. V. 83. № 15. P. 1072–1077. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.15.1072>
 127. Matanoski G.M., Seltser R., Sartwell P.E. et al. The current mortality rates of radiologists and other physician specialists: specific causes of death // Am. J. Epidemiol. 1975. V. 101. № 3. P. 199–210. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112087>
 128. Logue J.N., Barrick M.K., Jessup G.L. Jr. Mortality of radiologists and pathologists in the Radiation Registry of Physicians // J. Occup. Med. 1986. V. 28. № 2. P. 91–99.
 129. McGeoghegan D., Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946–95 // J. Radiol. Prot. 2000. V. 20. № 2. P. 111–137. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/20/2/301>
 130. McGeoghegan D., Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946–95 // J. Radiol. Prot. 2000b. V. 20. № 4. P. 381–401. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/20/4/303>
 131. Richardson D.B., Wing S. Radiation and mortality of workers at Oak Ridge National Laboratory: positive associations for doses received at older ages // Environ. Health Perspect. 1999. V. 107. № 8. P. 649–656. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107649>
 132. Tomasek L., Swerdlow A.J., Darby S.C. et al. Mortality in uranium miners in west Bohemia: a long-term cohort study // Occup. Environ. Med. 1994. V. 51. № 5. P. 308–315. <https://doi.org/10.1136/oem.51.5.308>

133. Wagoner J.K., Archer V.E., Carroll B.E. et al. Cancer mortality patterns among U.S. uranium miners and millers, 1950 through 1962 // *J. Nat. Cancer Inst.* 1964. V. 32. № 4. P. 787–801.
<https://doi.org/10.1093/jnci/32.4.787>
134. Xuan X.Z., Lubin J.H., Li J.Y. et al. A cohort study in southern China of tin miners exposed to radon and radon decay products // *Health Phys.* 1993. V. 64. № 2. P. 120–131.
<https://doi.org/10.1097/00004032-199302000-00001>
135. Lane R.S., Frost S.E., Howe G.R., Zablotska L.B. Mortality (1950–1999) and cancer incidence (1969–1999) in the cohort of Eldorado uranium workers // *Radiat. Res.* 2010. V. 174. № 6. P. 773–785.
<https://doi.org/10.1667/RR2237.1>
136. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex E. Sources-to-effects assessment for radon in homes and workplaces. New York, 2009. P. 197–334.
137. Simonetto C., Azizova T.V., Grigoryeva E.S. et al. Ischemic heart disease in workers at Mayak PA: latency of incidence risk after radiation exposure // *PLoS ONE*. 2014. V. 9. № 5. Article e96309. 10 p.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096309>
138. Azizova T.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. et al. Mortality from various diseases of the circulatory system in the Russian Mayak nuclear worker cohort: 1948–2018 // *J. Radiol. Prot.* 2022. Jan 13. Preprint.
<https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac4ae3>
139. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I. Annex A. Medical radiation exposures. New York: United Nations. 2010. P. 23–220.
140. Puukila S., Lemon J.A., Lees S.J. et al. Impact of ionizing radiation on the cardiovascular system: a review // *Radiat. Res.* 2017. V. 188. № 4.2. P. 539–546.
<https://doi.org/10.1667/RR14864.1>

Excess Relative Risk of Mortality from Diseases of the Circulation System after Irradiation. Report 1. Overview of Reviews and Meta-analysis Declared Effects of Low Doses

A. N. Koterov^{a, #}, L. N. Ushenkova^a, A. A. Wainson^b, I. G. Dibirgadzhev^a, and A. P. Biryukov^a

^aA.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

^bN.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

[#]e-mail: govorilga@inbox.ru

A review of two reports is devoted to the problem of the significance of excess relative risks (ERR) per 1 Gy/Sv for mortality from diseases of the circulatory system for various exposed groups from the standpoint of epidemiology and in terms of the effects of low doses of radiation. Report 1 provides an overview of reviews and meta-analyses, together with key studies, on this topic. In most sources, 2005–2021 (publications by M.P. Little with co-workers, and others) reveals an ideological bias towards the effects of low doses of radiation (noted in the titles or summaries of almost all papers), and often there was a lack of understanding about the upper limit of this range accepted by international organizations for low LET radiation (up to 0.1 Gy according to UNSCEAR, ICRP, BEIR, etc.). In selected M.P. Little and co-authors sources for reviews and meta-analyses observed both absurd ERR values per 1 Gy and incorrect recalculations of the risk estimated in the originals at 0.1 Gy. Examples of the incorrectness of such estimations are presented, since ERR per 1 Gy calculated for ranges of lower doses may differ from those for high dose ranges by many times, and this is a systemic phenomenon, despite all the declarations of a linear non-threshold concept. Selection of sources for meta-analyses used by M.P. Little and other authors (2010–2020) violates the principles of homogeneity (groups with radiotherapy (including children with tinea capitis) are combined with miners, liquidators of the Chernobyl accident, etc.), representing an illustration of a meme of critics of meta-analytical approaches (“combination of apples and oranges”). The values of ERR per 1 Gy obtained as a result of meta-analyses for diseases of the circulatory system in general and for their individual types according to epidemiological risk scales (R.R. Monson scale, 1980; 1990) are either insignificant (ERR = 0–0.2), or, rarely, located on the border of weak associations (ERR = 0.2–0.5). An analysis of data from reviews and meta-analyses on the topic did not reveal sources that investigated effects limited to low dose ranges. In almost all cases, with some exceptions (miners with radon exposure, cohorts with absurd risks, etc.), the upper limit of the range for groups in the samples was either medium (0.1–1 Gy) or high (>1 Gy) doses. An analysis of almost all publications on the topic of Mayak employees (T.V. Azizova with co-workers; 2010–2018; 31 sources) showed a lack of risk studies for groups with low doses of external exposure (up to 0.1 Gy), with the exception of works from 2014 and 2018, in which either reverse or weak effects were established in the absence of dose dependence. Thus, no samples in reviews and meta-analyses, as well as data for Mayak PA, provide material on the corresponding effect of low doses, despite the prevailing general idea of its “proof”. It was concluded that one should adhere to the statement of international organizations (UNSCEAR, ICRP, NCRP, BEIR, etc.) that the threshold for increasing mortality from diseases of the circulatory system is not less than 0.5 Gy, and then raise the issue of their radiation attribution for low doses impractical.

Keywords: diseases of the circulatory system, excess relative risks, radiation, low doses, reviews and meta-analyses

УДК 577.3:575.224:57.087:539.1.047

АНАЛИЗ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ РАСЧЕТОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИАЦИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК

© 2023 г. Ю. А. Эйдельман^{1,2}, И. В. Сальников¹, С. Г. Андреев^{1,2,*}

¹ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

² Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

*e-mail: andreev_sg@mail.ru

Поступила в редакцию 29.09.2022 г.

После доработки 12.10.2022 г.

Принята к публикации 09.11.2022 г.

Компьютерные вычисления эффективности образования радиационно-индуцированных повреждений ДНК достаточно широко востребованы в радиобиологии и биомедицине. Методы расчета основаны на молекулярных представлениях об образовании разрывов, структуре ДНК и информации о распределении поглощенной энергии излучения в ядре клетки. Поскольку расчетные данные используют разные предпосылки, постулаты и алгоритмы, сопоставление точности расчетов по разным схемам часто затруднено, как и определение параметров моделей разрывов с учетом разброса экспериментальных данных. В данной работе проведен сравнительный анализ предсказаний двух базовых моделей структуры ДНК, молекулярной и субобъемной, использующих различные предположения о механизме образования одно- и двунитевых разрывов ДНК, на примере облучения фрагментов ДНК протонами и α -частицами. Расчеты эффективности радиационных повреждений ДНК, учитывающие вклады прямого и квазипрямого действия, молекулярную структуру ДНК и стохастическую структуру трека заряженных частиц, показывают зависимость частот повреждений ДНК от параметров моделей. Найдены области параметров, где предсказания моделей согласуются или отличаются друг от друга.

Ключевые слова: заряженные частицы, компьютерное моделирование, метод Монте-Карло, повреждения ДНК, однонитевые разрывы ДНК, двунитевые разрывы ДНК, структура трека

DOI: 10.31857/S086980312301006X, **EDN:** JXAGEO

Радиационно-индуцированные разрывы ДНК являются главным событием, лежащим в основе радиобиологических эффектов на клеточном и организменном уровнях: аберрации хромосом, хромосомная и геномная нестабильность, клеточная гибель, мутагенез, канцерогенез и др. Однако разрывы ДНК непосредственно не наблюдаются в эксперименте. Их анализируют косвенными методами — кометный анализ [1], FAR (Fraction of Activity Released) [2] и фрагментный анализ [3], γ -H2AX-фокусы [4]. Поэтому существенной частью исследований механизмов радиационных повреждений ДНК становится биофизическое моделирование взаимодействий заряженных частиц с основной клеточной мишенью, молекулой ДНК. К настоящему времени такого рода исследования посвящены многие работы [5–14]. Обзор современных методов радиобиологического моделирования [12] показывает, насколько такие подходы могут быть использованы в прикладных исследованиях, в частности, для оценки и повышения эффективности методов ра-

диотерапии и др. В [13] обсуждается подход, основанный на методе Монте-Карло, для моделирования треков ионизирующих частиц в биологической среде. Моделирование радиационно-индуцированных фрагментов ДНК и эволюции повреждений во времени за счет репарации открывает пути к предсказанию повреждений ДНК с использованием Geant4-DNA для заряженных частиц с различной линейной передачей энергии (ЛПЭ). В [14] микродозиметрические величины для протонов с энергией 0.5–100 МэВ были получены для цилиндров с размерами, соизмеримыми с типичными размерами субклеточных мишеней, таких как ДНК, нуклеосомы и хроматиновые фибриллы. Используя Geant4-DNA для учета стохастического характера поглощения энергии излучения для объемов, сравнимых по массе и средней длине хорды с ДНК, наблюдали корреляцию микродозиметрических величин (средних линейной и удельной поглощенной энергий) и радиационных повреждений ДНК. В [10] моделирование методом Монте-Карло повреждений

ДНК, вызванных протонами, проводилось на основе учета трех моделей хроматина – регулярного соленоида, зигзагообразной и переплетающейся (cross-linked) геометрии. Различия между моделями наблюдались в микродозиметрических распределениях, хотя среди нанодозиметрических параметров различия были незначительные. Был сделан вывод, что выбор модели хроматина существенно не влияет на рассчитанные нанодозиметрические параметры и можно использовать любую из этих моделей хроматина для оценки прямого повреждения ДНК, вызванного ионами. В [11] представлено исследование реакции клеток после облучения протонами с энергиями 0.5–500 МэВ (ЛПЭ 60–0.2 кэВ/мкм). Модель ядра клетки с фрактальной геометрией ДНК была реализована в программном пакете TOPAS-nBio для предсказания радиационных повреждений ДНК.

При сравнении предсказаний разных моделей [5, 6, 10–14] необходимо учитывать множество факторов, в том числе использование разных программ генерации структуры треков заряженных частиц. Многие важные параметры теоретических моделей, такие как порог энерговыделения, при котором образуется повреждение нуклеотида [5, 6], или зависимость вероятности повреждения нуклеотида от энерговыделения [15], не определяются в самой теории и не измеряются независимо, т.е. являются подгоночными. Поэтому их определение может зависеть от используемой модели ДНК, структуры трека, условий получения экспериментальных данных и др. Зависимость точности предсказаний биофизических методов от неопределенностей используемых параметров представляет собой общую проблему.

Целью данной работы был анализ неопределенностей предсказаний, полученных с помощью популярных атомарной и субобъемной моделей структуры ДНК и двух схем образования разрывов ДНК [5, 6] с использованием программного комплекса генерации структуры треков заряженных частиц Geant4-DNA [16]. Нами получены ЛПЭ-зависимости эффективности образования одно- и двунитевых разрывов ДНК разного уровня сложности в зависимости от значений порога энерговыделения, необходимого для разрыва сахарофосфатного остова ДНК. Найдены области значений параметров, при которых модели дают близкие и различающиеся результаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Структура мишени

В атомарной модели ДНК каждый атом представляется в виде шара, радиус которого равен ван-дер-ваальсовскому радиусу атома. Мишень

представляет собой линейный фрагмент В-ДНК размером 54 пары нуклеотидов (п.н.), олиго-АСТГ (рис. 1, а). Координаты нуклеотидных пар, а также геометрические параметры цепи брали из [17]. В субобъемной укрупненной модели ДНК, предложенной в [5], нуклеотидная пара представляет собой цилиндрический субобъем, в котором внутренний цилиндр содержит пару азотистых оснований, а периферийный – сахарофосфатные остовы (рис. 1, б). Мишень представляет собой линейную молекулу размером 54 п.н., геометрические параметры субобъемов взяты из [5].

Структура трека заряженной частицы

Использовали треки протонов с начальной энергией 0.1–5 МэВ (ЛПЭ 81.61–7.91 кэВ/мкм) и α -частиц с начальной энергией 2–6.5 МэВ (ЛПЭ 162.5–73.4 кэВ/мкм), сгенерированные с помощью пакета Geant4-DNA [16]. Соотношение энергии и ЛПЭ для жидкой воды брали из [18]. Структура трека представляет собой координаты точек энерговыделений и величины поглощенной энергии.

Радиационные повреждения ДНК

Моделирование радиационных повреждений ДНК треками заряженных частиц осуществляли методом Монте-Карло. Как и в алгоритмах [5, 7, 19, 20], структуру трека совмещали со структурой мишени, ориентированной случайным образом со случайным прицельным параметром, после чего осуществляли суперпозицию координат энерговыделений трека и координат мишени. Далее подсчитывали энерговыделение в мишени. Расстояние от начала трека до центра мишени в данной работе было 100 нм. Потери энергии исходной частицы на этом расстоянии составляют менее 2% для всех рассмотренных частиц, кроме самых медленных протонов ($E = 0.1$ МэВ, ЛПЭ 81.51 кэВ/мкм), для них оценка потерь энергии ~10%).

При моделировании повреждений ДНК для атомарной и субобъемной моделей использовали разные алгоритмы. В атомарной модели подсчитывали энерговыделения в пределах ван-дер-ваальсовских радиусов атомов молекулы ДНК, входящих в сахарофосфатные остовы нуклеотидов (прямое энерговыделение), а также вне пределов ван-дер-ваальсовских радиусов атомов, но в пределах цилиндра, огибающего молекулу ДНК (попадание в молекулу воды в бороздках вблизи атомов сахарофосфатного остова, называемое квази-прямым энерговыделением) [6].

Если суммарное энерговыделение во всех атомах сахарофосфатного остова нуклеотида превосходит порог $E_{\text{од}}$, предполагается, что образуется повреждение нуклеотида за счет прямого дей-

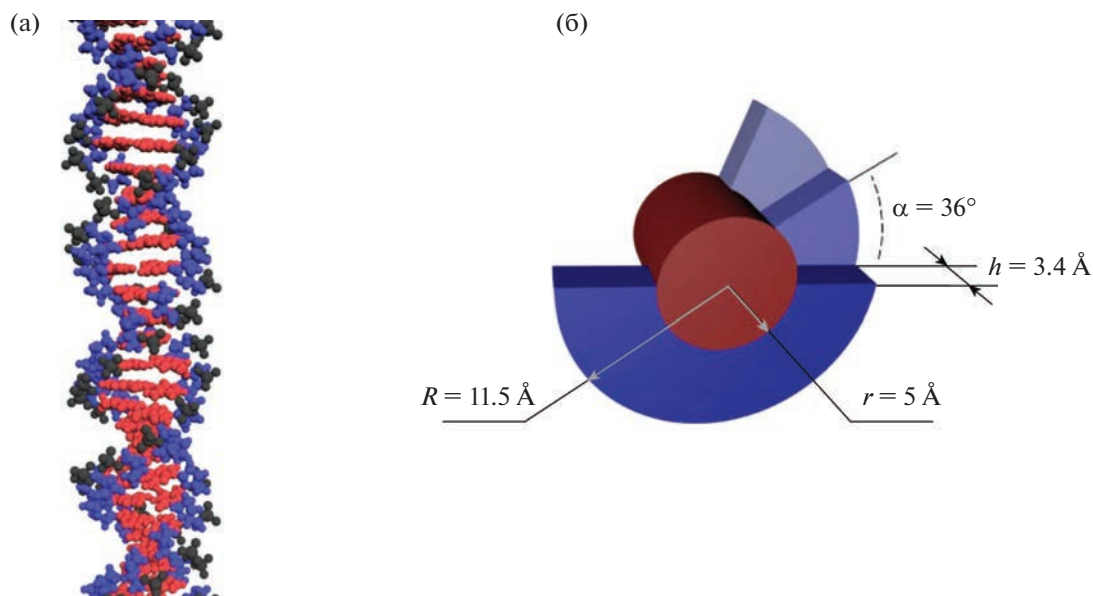


Рис. 1. Атомарная и субобъемная модели ДНК для расчета радиационных повреждений.

а: атомарная модель. Синие шары — дезоксирибоза, черные — фосфатная группа, красные — азотистое основание. Радиус каждого шара равен ван-дер-ваальсовскому радиусу соответствующего атома. Координаты атомов взяты из [17].
б: субобъемная модель. Красный цилиндр — азотистые основания, цилиндрические полукольца синих оттенков — сахарофосфаты и бороздки одной из цепей ДНК. Сахарофосфаты второй цепи не изображены. Геометрические параметры модели взяты из [5].

Fig. 1. Atomic and subvolume DNA models for radiation damage calculation.

a: atomic model. Blue spheres, a deoxyribose; black spheres, a phosphate group; red spheres, a base. The radius of each sphere is equal to the van der Waals radius of the corresponding atom. The coordinates of the atoms are taken from [17].

b: subvolume model. The red cylinder, bases; cylindrical half-rings of blue shades are sugar-phosphates and grooves of one of the DNA chains. Sugar-phosphates of the second chain are not depicted. The geometric parameters of the model are taken from [5].

ствия. Если происходит энерговыделение в бороздке, превосходящее порог E_{0q} , предполагается, что это событие также приводит к повреждению нуклеотида за счет квазипрямого действия. Оба события происходят независимо. Рассматривались значения пороговой энергии $E_{0d} = 10$ эВ и $E_{0q} = 17$ эВ, использованные в [6], а также другие значения. Также учитывался вариант, при котором играет роль сумма прямого и квазипрямого энерговыделений, и повреждение нуклеотида образуется, если она превосходит порог E_0 .

В субобъемной модели ДНК подсчитывали энерговыделения в цилиндрическом полукольце, соответствующем сахарофосфатному остову нуклеотида и бороздкам, и повреждение нуклеотида образуется, если энерговыделение превосходит величину E_0 . Рассматривались пороговая энергия $E_0 = 17.5$ эВ, использованная в [5], а также другие значения.

Для определения типов и частот одонитевых разрывов (ОР) и ДР ДНК использовали две классификации: [5] и [7]. В классификации [5] есть один параметр, критическое расстояние между повреждениями на разных цепях, при котором образуется ДР. Как и в [5, 7, 19, 20], оно равно 10 п.н.

Два и более ОР на одной цепи образуют сложный ОР, или ОР+. Два ОР на одной цепи и один на противоположной в пределах критического расстояния классифицируются как ДР+. Два или более ДР в данном сегменте ДНК классифицируются как ДР++. В классификации [7], помимо вышеупомянутого параметра, есть еще один — расстояние, при котором два повреждения на одной цепи формируют сложный одонитевой разрыв, ОР+; в противном случае это — два отдельных ОР. Это расстояние взято равным 10 п.н., как и в [7].

Для каждого рассмотренного значения ЛПЭ частицы определялась микродозиметрическая величина, средняя удельная поглощенная энергия $\langle z_1 \rangle$ в одном событии, и эффективность образования разрыва на единицу поглощенной дозы рассчитывалась по соотношению $\langle N_1 \rangle / \langle z_1 \rangle / L$, где $\langle N_1 \rangle$ — среднее число разрывов данного типа на событие абсорбции энергии, $L = 54$ п.н. — длина мишени.

Сравнение моделей

Для сравнения предсказания разных моделей между собой вычисляли среднеквадратичное от-

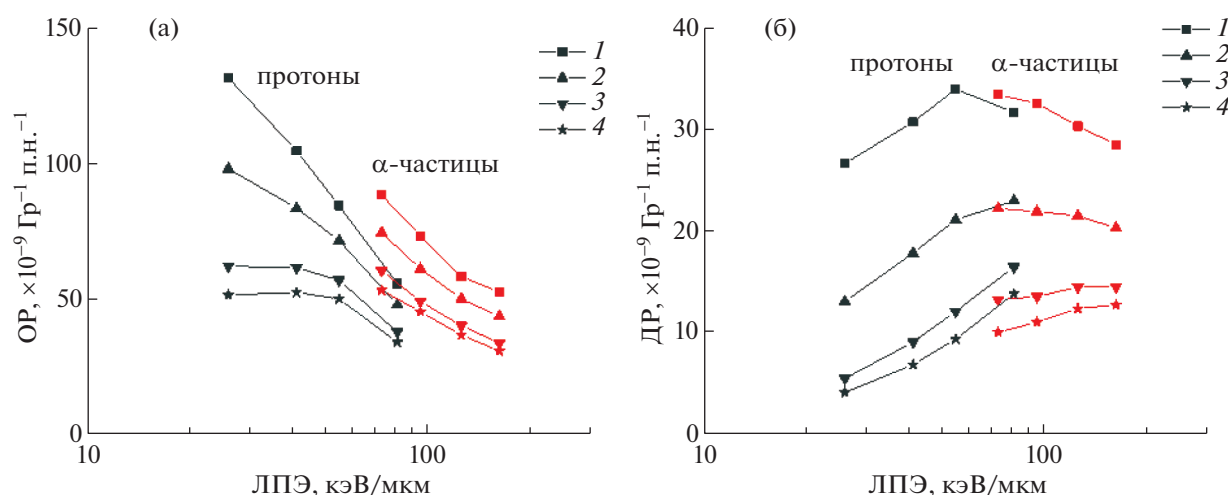


Рис. 2. Зависимость эффективности индукции ОР и ДР ДНК от величины порога энерговыведения для субобъемной модели ДНК. а – ОР ДНК; б – ДР ДНК. Пороговая энергия E_0 : 1 – 12; 2 – 14; 3 – 17.5; 4 – 20 эВ.

Приведены частоты ОР и ДР как сумма по всем типам сложности разрывов.

Fig. 2. Dependence of the efficiency for single- and double-stranded DNA break induction on the threshold of energy deposition for the subvolume DNA model. а – DNA ssb; б – DNA dsb. Threshold energy E_0 : 1 – 12 eV; 2 – 14 eV; 3 – 17.5 eV; 4 – 20 eV.

Ssb and dsb frequencies are given as the sum over all types of break complexity.

клонение (root mean-square deviation, RMSD) между ЛПЭ-зависимостями частоты индукции соответствующих типов повреждений. Для вычисления RMSD учитывались расчетные данные по эффективности разрывов для α -частиц и протонов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данной работе исследовали две модели структуры ДНК и два механизма радиационных повреждений структуры. В атомарной модели мишенью энерговыведения служат атомы молекулы ДНК, а также связанная вода в бороздках ДНК. В укрупненной субобъемной модели нуклеотид вместе с бороздками рассматривали как мишень полуцилиндрической формы [5]. Свободными параметрами в обеих моделях являются пороговые энерговыведения в сахарофосфатном остове и/или в бороздке, при которых образуются поврежденные нуклеотиды. Результаты расчетов представлены на рис. 2 для субобъемной модели и на рис. 3 для атомарной модели ДНК. Рассмотрены все разрывы (ОР, ДР) безотносительно классификации сложности, т.е. просуммированные по разным типам сложности. Пороги 10 эВ для прямого действия и 17 эВ для квазипрямого в атомарной модели соответствуют значениям, использованным в [6]. Порог 17.5 эВ в субобъемной модели соответствует значению, использованному в оригинальной работе [5].

В работе анализируется чувствительность предсказаний эффективности образования ОР и

ДР ДНК, рассчитанных по разным схемам (см. Материалы и методика) для атомарной и субобъемной моделей ДНК. В атомарной модели имеются два параметра: E_{0d} , порог образования повреждения нуклеотида при прямом действии, или энерговыведении в атомах сахарофосфатного остова, и E_{0q} , при квазипрямом действии, или энерговыведении в бороздках в непосредственной близости от сахарофосфатного остова. Был также рассмотрен вариант, когда суммарное энерговыведение в атомах сахарофосфата и в бороздке больше порогового значения E_0 . Различия разных вариантов расчета представлены на рис. 3, кривые 2, 3. Вариант, когда в одном треке квазипрямое и прямое события происходят с энерговыведением больше соответствующих порогов одновременно, т.е. действуют сразу два механизма повреждения нуклеотида, отдельно не оценивался. Атомарная и субобъемная модели ДНК отличаются по уровню детализации структуры и по подсчету частот разрывов. Вариации свободных параметров приводят к различным результатам по обеим моделям. Для определения, какие наборы параметров обеих моделей ДНК наилучшим образом соответствуют друг другу, были рассмотрены их ЛПЭ-зависимости при различных порогах (рис. 4) и рассчитаны среднеквадратические отклонения (RMSD) между предсказаниями частот разрывов, просуммированных по сложности, для двух моделей (табл. 1).

Атомарная модель с порогами $E_{0d} = 10$ эВ для прямого действия и $E_{0q} = 17$ эВ для квазипрямого, использованная в [6], хорошо соответствует суб-

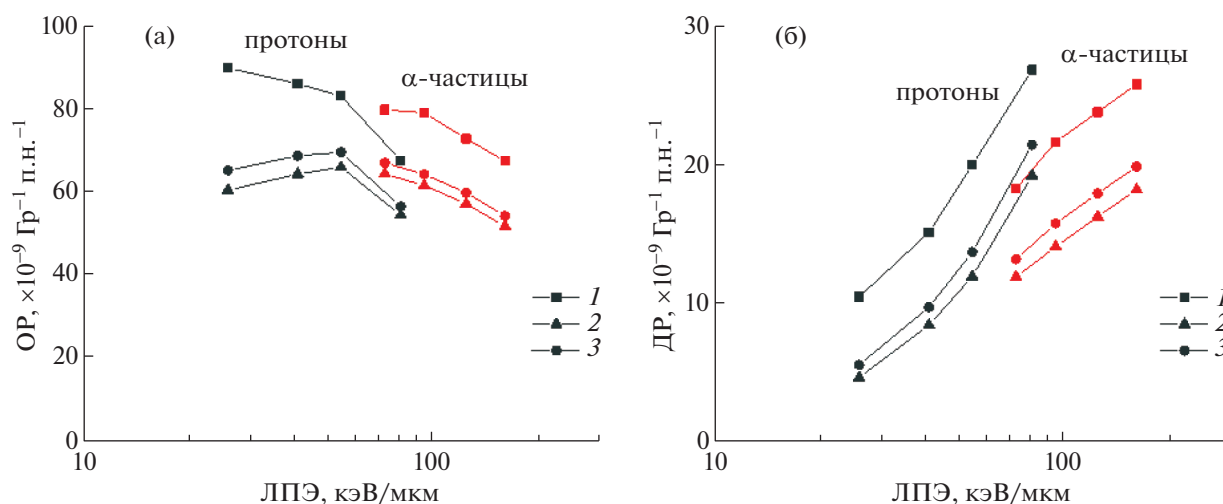


Рис. 3. Зависимость эффективности индукции ОР и ДР ДНК от порога энерговыведения в атомарной модели ДНК. а – ОР ДНК; б – ДР ДНК. 1 – $E_{0d} = 10$ эВ, порог энерговыведения в нуклеотиде, прямое действие. $E_{0q} = 17$ эВ, порог энерговыведения в бороздке, квазипрямое действие; 2 – $E_{0d} = 17.5$ эВ, $E_{0q} = 17.5$ эВ; 3 – $E_0 = 17.5$ эВ, порог суммарного энерговыведения в бороздке и в нуклеотиде.

Приведены частоты ОР и ДР как сумма по всем типам сложности разрывов.

Fig. 3. Dependence of the efficiency for single- and double-stranded DNA break induction on the threshold of energy deposition in DNA for the atomic structural model. а – DNA ssb; б – DNA dsb. 1 – $E_{0d} = 10$ eV, energy deposition in the nucleotide, direct action. $E_{0q} = 17$ eV, energy deposition in the groove, quasi-direct action; 2 – $E_{0d} = 17.5$ eV, $E_{0q} = 17.5$ eV; 3 – $E_0 = 17.5$ eV, total energy deposition in the groove and in the nucleotide.

Ssb and dsb frequencies are given as the sum over all types of break complexity.

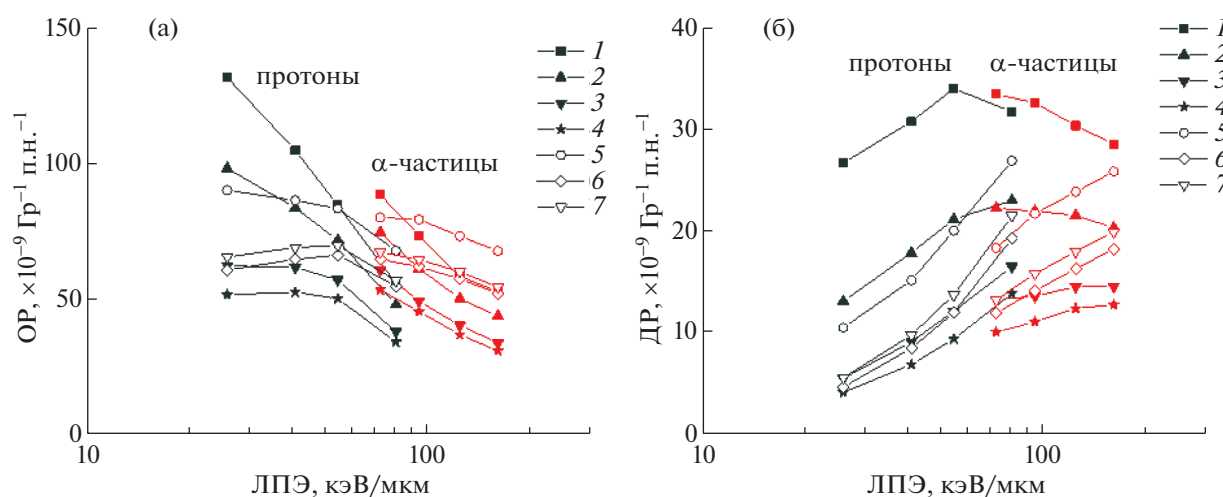


Рис. 4. Сопоставление предсказаний атомарной и субобъемной моделей ДНК при разных значениях параметров пороговой энергии. а – ОР ДНК; б – ДР ДНК. 1–4: субобъемная модель ДНК. Пороги E_0 : 1 – 12; 2 – 14; 3 – 17.5; 4 – 20 эВ. 5–7: атомарная модель ДНК. Пороги: 5 – $E_{0d} = 10$, $E_{0q} = 17$; 6 – $E_{0d} = E_{0q} = 17.5$; 7 – $E_0 = 17.5$ эВ.

Приведены частоты ОР и ДР в виде суммы по всем типам сложности разрывов.

Fig. 4. Intercomparison of predictions for atomic and subvolume DNA models at different damage thresholds. а – DNA ssb; б – DNA dsb. 1–4: the subvolume DNA model. Thresholds E_0 : 1 – 12; 2 – 14; 3 – 17.5; 4 – 20 eV. 5–7: the atomic DNA model. Thresholds: 5 – $E_{0d} = 10$ eV, $E_{0q} = 17$; 6 – $E_{0d} = E_{0q} = 17.5$; 7 – $E_0 = 17.5$ eV.

Ssb and dsb frequencies are given as the sum over all types of break complexity.

объемной модели с порогом $E_0 = 14$ эВ для большинства типов повреждений и частиц, но не совпадает со “стандартной” субобъемной моделью с порогом $E_0 = 17.5$ эВ [5]. Субобъемная модель с

порогом $E_0 = 17.5$ эВ лучше всего соответствует атомарной с порогом $E_{0d} = 17.5$ эВ, $E_{0q} = 17.5$ эВ и удовлетворительно – атомарной с порогом ($E_0 = 17.5$ эВ). Расчеты по опубликованным моделям

Таблица 1. RMSD между предсказаниями для протонов и α -частиц частот ОР и ДР, просуммированными по типам сложности, на основе атомарной и субобъемной моделей ДНК по данным рис. 4. Звездочками отмечено наилучшее согласие для каждого набора параметров атомарной модели

Протоны, ОР					
Показатели		Субобъемная модель. Пороги, эВ			
		12	14	17.5	20
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	23.59	12.38*	27.35	34.97
Пороги, эВ:	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	41.92	21.54	9.74*	15.13
	$E_0 = 17.5$	38.44	18.54	12.09*	18.5
Протоны, ДР					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	13.47	2.77*	7.64	9.92
Пороги, эВ:	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	20.17	8.03	1.49*	3.11
	$E_0 = 17.5$	18.75	6.70	2.66*	4.69
α -частицы, ОР					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	11.74*	19.19	29.72	33.78
Пороги, эВ:	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	13.28	7.47*	14.20	17.86
	$E_0 = 17.5$	11.57	8.39*	16.63	20.42
α -частицы, ДР					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	9.97	3.58*	8.76	11.02
Пороги, эВ:	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	16.67	7.07	2.17*	3.82
	$E_0 = 17.5$	15.18	5.75	3.38*	5.36

с параметрами в [6] и [5] между собой не совпадают (рис. 4, кривые 3 и 5).

Разрывы разной степени сложности могут иметь разное биологическое значение. Поэтому было необходимо проанализировать результаты не только суммарно, но и дифференциально по разрывам разной сложности. Одна из первых классификаций разрывов ДНК [5] подразделяет ОР и ДР на категории в зависимости от количества и расположения повреждений нуклеотидов, входящих в их состав. Результаты анализа частот разрывов разной сложности представлены на рис. 5 для атомарной и рис. 6 для субобъемной моделей ДНК и соответствующих алгоритмов индукции и классификации разрывов [5] и [7].

Из рис. 5 видно, что сплошные и пунктирные линии, кривые для классификаций [5] и [7], идут близко друг к другу для простых ОР, ОР+ и простых ДР (панели а–в). Это означает, что выбор классификации сложности разрывов слабо влияет на частоты всех типов повреждений, за исключе-

нием наиболее сложных, ДР+ и ДР++ (рис. 5, г, д). Пороговые значения поглощенной энергии, напротив, существенно влияют на выход повреждений всех категорий.

Чтобы выяснить, при каких параметрах атомарная и субобъемная модели ДНК и разрывов дают близкие предсказания, мы рассчитали среднеквадратическое отклонение (RMSD) между двумя моделями для всех пороговых значений для каждого типа повреждений по отдельности. Результаты для протонов и α -частиц представлены в табл. 2 и 3 соответственно. Разрывы разных типов подсчитывались по классификации [5].

Сходство предсказаний между моделями для разных типов повреждений (табл. 2, 3) наблюдается при одних и не наблюдается при других наборах параметров. В таблицах для каждого набора параметров атомарной модели отмечены звездочками параметры субобъемной модели, при которых согласие наилучшее, т.е. минимальное значение RMSD в данной строке. Следует заметить,

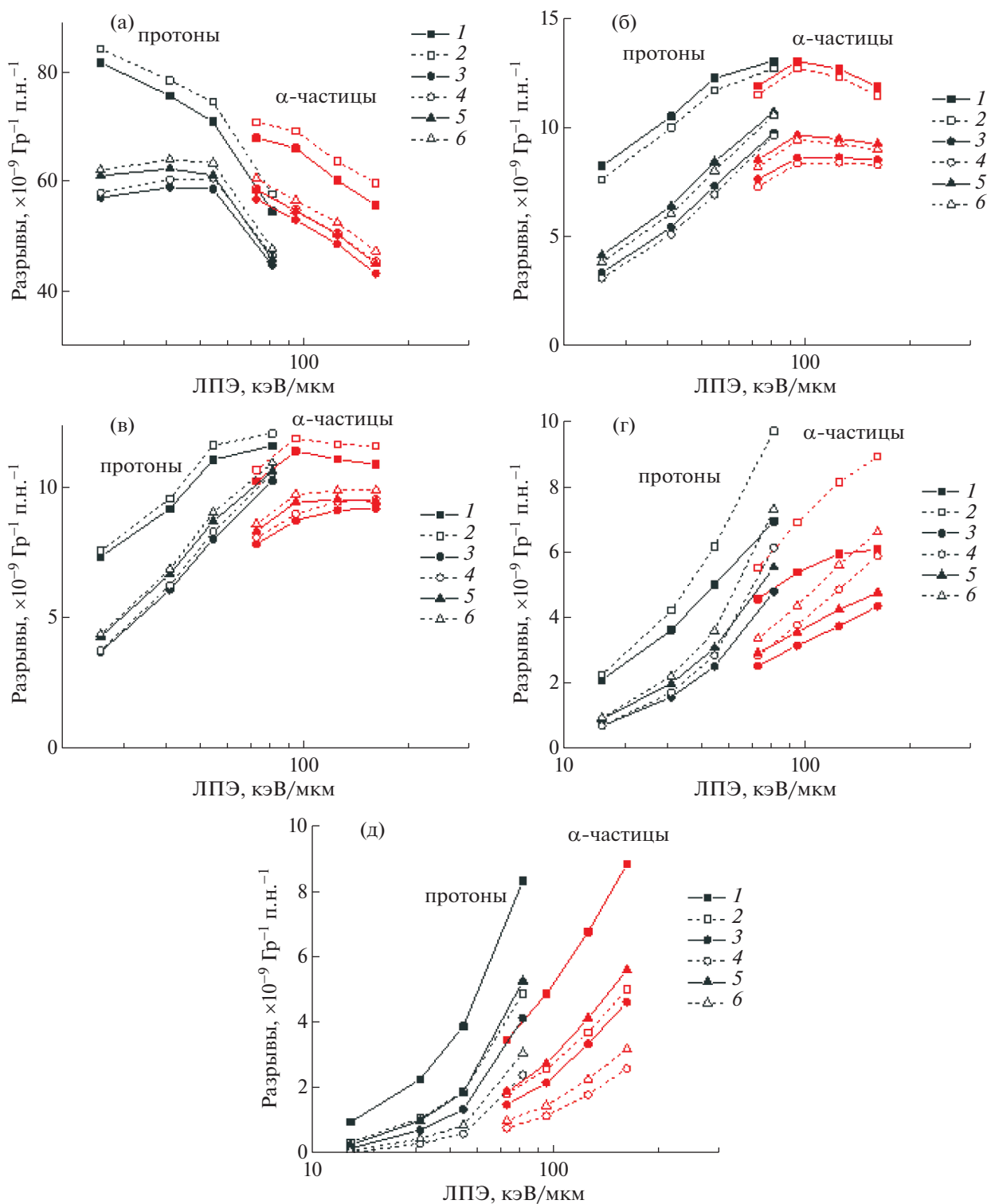


Рис. 5. Зависимость частоты индукции разрывов ДНК разного типа от пороговой энергии и от классификации разрывов для атомарной модели ДНК. а – простые ОР; б – ОР+; в – простые ДР; г – ДР+; д – ДР++ и более сложные. Пороги: 1, 2 – прямые энергосвечения $E_{0d} = 10$ эВ, квазипрямые $E_{0q} = 17$ эВ; 3, 4 – $E_{0d} = 17.5$ эВ, $E_{0q} = 17.5$ эВ; 5 – прямые и квазипрямые, суммарный порог $E_0 = 17.5$ эВ. Классификация разрывов: сплошные линии (1, 3, 5) – согласно [5]; пунктирные линии (2, 4, 6) – согласно [7].

Fig. 5. Dependence of the induction frequency for DNA breaks of different types on the threshold energy and the break classification for the atomic model of DNA. а – simple ssb; б – ssb+; в – simple dsb; д – dsb+; е – dsb++ and more complex. Thresholds: 1, 2 – direct energy deposition $E_{0d} = 10$ eV, quasi-direct $E_{0q} = 17$ eV; 3, 4 – $E_{0d} = 17.5$ eV, $E_{0q} = 17.5$ eV. 5 – direct and quasi-direct, total threshold $E_0 = 17.5$ eV. Break classification: solid lines (1, 3, 5) – according to [5]; dashed lines (2, 4, 6) – according to [7].

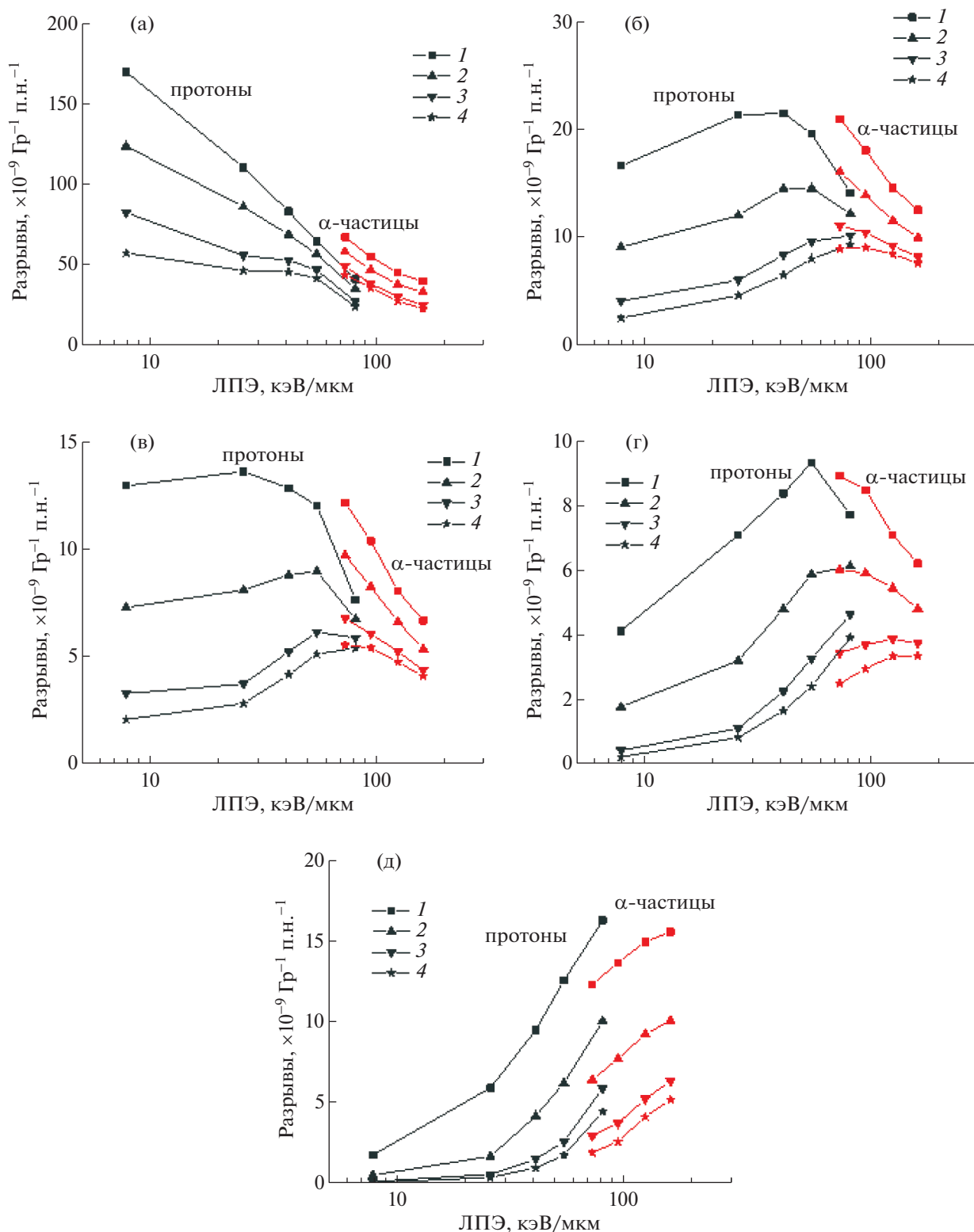


Рис. 6. Зависимость частоты индукции разрывов ДНК разного типа от порога для субобъемной модели ДНК. а – простые ОР; б – ОР+; в – простые ДР; г – ДР+; д – ДР++ и более сложные. Пороги повреждений: 1 – 12; 2 – 14; 3 – 17.5; 4 – 20 эВ. Классификация разрывов – согласно [5].

Fig. 6. Dependence of the frequency of induction for DNA breaks of different types on the threshold energy and the break classification for the subvolume model of DNA. а – simple ssb; б – ssb+; в – simple dsb; г – dsb+; д – dsb++ and more complex. Nucleotide damage thresholds: 1 – 12; 2 – 14; 3 – 17.5; 4 – 20 eV. Break classification: according to [5].

Таблица 2. RMSD между предсказаниями для протонов частот ОР и ДР разной сложности на основе атомарной и субобъемной моделей ДНК по данным рис. 5, 6. Звездочками отмечено наилучшее согласие для каждого набора параметров атомарной модели

Показатели		Субобъемная модель. Пороги, эВ			
		12	14	17.5	20
Простые ОР					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	16.46	12.59*	24.96	31.16
Пороги, эВ:	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	29.4	16.00	10.87*	15.65
	$E_0 = 17.5$	26.83	14.05	12.78*	18.14
ОР+					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	9.37	3.08	2.42*	3.84
Пороги, эВ:	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	13.75	7.41	2.36	0.97*
	$E_0 = 17.5$	12.89	6.53	1.56	0.74*
Простые ДР					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	4.14	2.67*	4.61	5.45
Пороги, эВ:	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	6.44	3.15	2.41*	3.01
	$E_0 = 17.5$	6.00	2.91*	2.80*	3.48
ДР+					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	4.09	1.00*	1.68	2.32
Пороги, эВ:	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	5.97	2.73	0.55	0.45*
	$E_0 = 17.5$	5.55	2.32	0.50*	0.90
ДР++ и более сложные					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	7.35	1.78	1.43*	2.32
Пороги, эВ:	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	9.79	4.27	1.17	0.31*
	$E_0 = 17.5$	9.22	3.67	0.57	0.42*

что это не обязательно минимальное значение RMSD в данном столбце. В качестве примера рассмотрим последнюю субтаблицу табл. 3, посвященную ДР++, индуцированным α -частицами. Минимальное RMSD в первой строке (атомарная модель с параметрами $E_{0d} = 10$ эВ и $E_{0q} = 17$ эВ [6]) находится в третьем столбце, 1.58 (субобъемная модель с параметром $E_0 = 17.5$ эВ [5]), и в этом смысле две модели с параметрами, используемыми в литературе, соотносятся наилучшим образом. Но в третьем столбце это значение RMSD не минимальное, минимальное (1.00) соответствует атомарной модели с параметром $E_0 = 17.5$ эВ. Минимумы по строкам и по столбцам не совпадают более чем в половине субтаблиц табл. 2 и 3. Таким образом, по RMSD критерию нет однозначного количественного соответствия атомарной и субобъемной моделей.

Для определения, какие наборы параметров моделей ДНК и разрывов наилучшим образом соответствуют эксперименту, мы сравнили данные расчетов и экспериментов (рис. 7). В расчетах частоты ДР просуммированы по типам сложности, использована классификация [5].

Сопоставление данных экспериментов с расчетными и выбор параметра порога для протонов и α -частиц затруднены в силу значительного разброса экспериментальных данных. Кроме того, количественные результаты различны для двух моделей ДНК. Для атомарной модели экспериментальные данные по протонам [22, 23] лежат между расчетными ЛПЭ-зависимостями с порогами от $E_{0d} = 10$ эВ, $E_{0q} = 17$ эВ до $E_{0d} = 17.5$ эВ, $E_{0q} = 17.5$ эВ (рис. 7, а, кривые 4 и 6). Для субобъемной — между расчетными кривыми с порогами 14 и 20 эВ (рис. 7, б, кривые 6 и 10). Данные по

Таблица 3. RMSD между предсказаниями для α -частиц частот ОР и ДР разной сложности на основе атомарной и субобъемной моделей ДНК по данным рис. 5, 6. Звездочками отмечено наилучшее согласие для каждого набора параметров атомарной модели

Показатели		Субобъемная модель. Пороги, эВ			
		12	14	17.5	20
Простые ОР					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	12.21*	19.06	27.06	30.00
Пороги, эВ	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	5.86*	7.89	15.18	18.00
	$E_0 = 17.5$	5.68*	9.34	16.86	19.72
ОР+					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	5.33	2.41*	2.80	3.82
Пороги, эВ	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	8.98	5.29	2.02	0.85*
	$E_0 = 17.5$	8.15	4.51	1.46	0.99*
Простые ДР					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	2.80*	3.88	5.39	5.98
Пороги, эВ	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	2.69	2.48*	3.40	3.91
	$E_0 = 17.5$	2.53*	2.67	3.80	4.34
ДР+					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	2.74	1.04*	1.87	2.47
Пороги, эВ	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	4.59	2.40	0.62	0.55*
	$E_0 = 17.5$	4.20	2.04	0.61*	0.92
ДР++ и более сложные					
Атомарная модель	$E_{0d} = 10, E_{0q} = 17$	8.20	2.49	1.58*	2.62
Пороги, эВ	$E_{0d} = 17.5, E_{0q} = 17.5$	11.23	5.47	1.67	0.58*
	$E_0 = 17.5$	10.55	4.79	1.00	0.21*

α -частицам из [21] описываются обеими моделями при более высоких, чем для протонов, значениях порогов: 21–23 эВ для атомарной модели и 23 эВ для субобъемной.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе получены ЛПЭ-зависимости эффективности индукции одно- и двунитевых разрывов ДНК различной сложности, предсказанные на основе двух моделей структуры ДНК и двух алгоритмов расчета повреждений, индуцированных протонами и α -частицами. Модели качественно предсказывают сходные ЛПЭ-зависимости, но обнаруживают количественные различия (рис. 5, 6). Обращает на себя внимание, что при одних и тех же ЛПЭ, ~ 70 кэВ/мкм, простые разрывы, особенно ОР, индуцируются с большей эффективностью α -частицами (энергии ~ 6 МэВ), чем прото-

нами (энергии ~ 0.1 МэВ), рис. 5, а, рис. 6, а. Для сложных разрывов наблюдается обратный эффект, для атомарной модели, начиная с ОР+ и простых ДР (рис. 5, б–д), для субобъемной — только для самых сложных, ДР++ и отчасти ДР+ (рис. 6, г, д).

Более высокую эффективность протонов по сравнению с α -частицами для сложных разрывов и менее высокую — для простых мы связываем с тем, что при равной ЛПЭ большая энергия означает большие пробеги δ -электронов, а значит, более широкое, но менее плотное поперечное (относительно оси трека) распределение энергии. Это приводит к тому, что низкоэнергетические частицы с большей вероятностью повреждают несколько нуклеотидов в непосредственной близости друг от друга (приводя к сложным разрывам ДНК), а высокоэнергетические — несколько нуклеотидов, расположенных относительно далеко

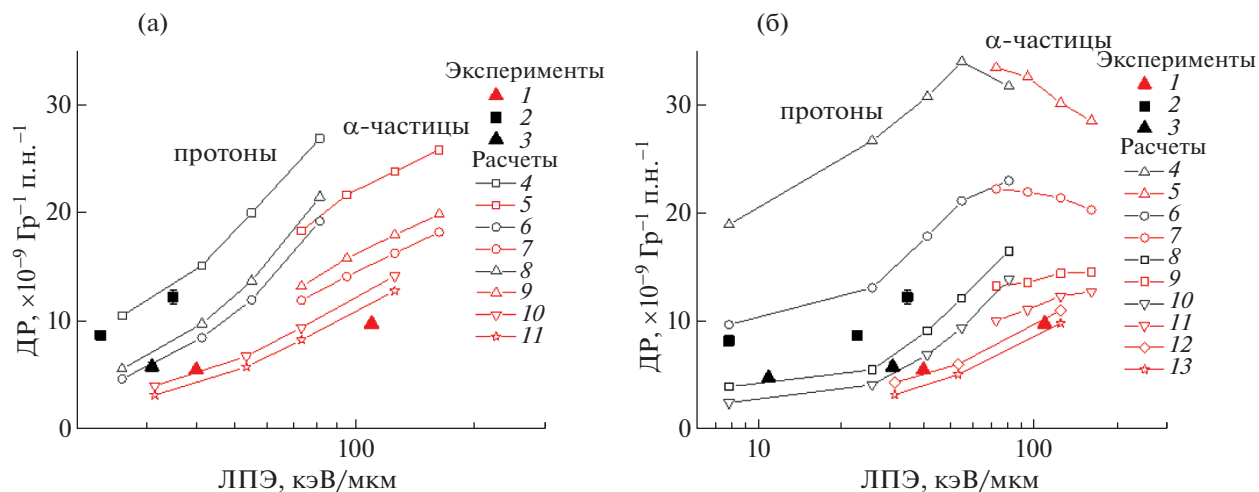


Рис. 7. Сравнение модельных расчетов эффективности индукции ДР с экспериментальными данными.

а: атомарная модель. 1–3: эксперименты. 1 – данные из [21], α -частицы; 2 – [22], протоны; 3 – [23], протоны; 4–11: расчеты. 4, 6, 8 – протоны; 5, 7, 9, 10, 11 – α -частицы. Пороги: 4, 5 – $E_{0d} = 10$ эВ, $E_{0q} = 17$ эВ; 6, 7 – $E_{0d} = 17.5$ эВ, $E_{0q} = 17.5$ эВ; 8, 9 – $E_0 = 17.5$ эВ; 10 – $E_0 = 21$ эВ; 11 – $E_0 = 23$ эВ.

б: субобъемная модель. 1–3: эксперименты, те же, что в панели а; 4–13: расчеты. 4, 6, 8, 10 – протоны; 5, 7, 9, 11, 12, 13 – α -частицы. Порог E_0 : 4, 5 – 12 эВ; 6, 7 – 14 эВ; 8, 9 – 17.5 эВ; 10, 11 – 20 эВ; 12 – 21 эВ; 13 – 23 эВ.

Fig. 7. Comparison of the model calculations of dsb induction with the experimental data.

а: Atomic model. 1–3: experiments. 1 – data from [21], α -particles; 2 – [22], protons; 3 – [23], protons; 4–11: calculations. 4, 6, 8 – protons; 5, 7, 9, 10, 11 – α particles. Thresholds: 4, 5 – $E_{0d} = 10$ eV, $E_{0q} = 17$ eV; 6, 7 – $E_{0d} = 17.5$ eV, $E_{0q} = 17.5$ eV; 8, 9 – $E_0 = 17.5$ eV; 10 – $E_0 = 21$ eV; 11 – $E_0 = 23$ eV.

б: the subvolume model. 1–3: experiments, the same as in panel a; 4–13: calculations. 4, 6, 8, 10 – protons; 5, 7, 9, 11, 12, 13 – α particles. Threshold E_0 : 4, 5 – 12 eV; 6, 7 – 14 eV; 8, 9 – 17.5 eV; 10, 11 – 20 eV; 12 – 21 eV; 13 – 23 eV.

друг от друга (приводя к множественным простым разрывам ДНК). Следует заметить, что результат был получен для порогового расстояния между нуклеотидами, при котором два ОР образуют ДР, равного 10. Для иных значений закономерность может быть другой.

Проведенный анализ чувствительности предсказаний моделей и схем разрывов к вариации параметров порога энерговыделения показал как сходства, так и различия между структурными моделями разрывов в зависимости от пороговой энергии, типа разрыва и типа частицы. Сопоставление с экспериментом показало, что описание данных по обеим моделям оказывается лучше при других параметрах, чем те, которые ранее вводились в литературе. Сравнение расчетных литературных данных между собой [5–9] обнаруживает различия между ними, причины которых не ясны. Не исключено, что расхождения могут определяться алгоритмами расчета повреждений ДНК на молекулярном уровне.

Оценивалась точность расчетов радиационно-индуцированных повреждений ДНК по двум алгоритмам, для укрупненной (субобъемной) и молекулярной модели ДНК. Учет прямого и квазипрямого действия, которое феноменологически отражает повреждение нуклеотидов за счет свободных радикалов, образованных в бороздке

ДНК и не подверженных действию перехватчиков, оказался достаточным для качественного совпадения предсказаний с экспериментальными данными. Субобъемная модель ДНК, несмотря на более упрощенное описание образования разрывов, оказалась также работоспособной.

Расчеты для короткой линейной молекулы ДНК позволили решить основной вопрос – сравнение моделей на уровне первичных механизмов разрывов двухцепочечной ДНК. Для дальнейшего использования разработанных алгоритмов и сравнения с другими нужен контроль точности расчетов повреждений ДНК с более детальным учетом как косвенного действия, так и пространственной организации ДНК в хроматине в клеточном ядре (фибриллы и домены хроматина, вплоть до уровня целых хромосом) и расширение набора анализируемых экспериментальных данных.

БЛАГОДАРНОСТИ

Расчеты были проведены с использованием вычислительных мощностей Межведомственного суперкомпьютерного центра РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fairbairn D.W., Olive P.L., O'Neill K.L. The comet assay: a comprehensive review // *Mutat. Res.* 1995. V. 339. № 1. P. 37–59.
[https://doi.org/10.1016/0165-1110\(94\)00013-3](https://doi.org/10.1016/0165-1110(94)00013-3)
2. Stenertlöv B., Blomquist E., Grusell E. et al. Rejoining of DNA double-strand breaks induced by accelerated nitrogen ions // *Int. J. Radiat. Biol.* 1996. V. 70. № 4. P. 413–420.
<https://doi.org/10.1080/095530096144888>
3. Stenertlöv B., Höglund E., Carlsson J., Blomquist E. Rejoining of DNA fragments produced by radiations of different linear energy transfer // *Int. J. Radiat. Biol.* 2000. V. 76. № 4. P. 549–57.
<https://doi.org/10.1080/095530000138565>
4. Ivashkevich A.N., Martin O.A., Smith A.J. et al. γ H2AX foci as a measure of DNA damage: a computational approach to automatic analysis // *Mutat. Res.* 2011. V. 711. № 1–2. P. 49–60.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.12.015>
5. Charlton D.E., Nikjoo H., Humm J.L. Calculation of initial yields of single- and double-strand breaks in cell nuclei from electrons, protons and alpha particles // *Int. J. Radiat. Biol.* 1989. V. 56. № 1. P. 1–19.
<https://doi.org/10.1080/09553008914551141>
6. Pomplun E. A new DNA target model for track structure calculations and its first application to I–125 Auger electrons // *Int. J. Radiat. Biol.* 1991. V. 59. № 3. P. 625–642.
<https://doi.org/10.1080/09553009114550561>
7. Khvostunov I.K., Andreev S.G., Pitkevich V.A., Chepel V.Yu. Novel algorithm for analysis of DNA and chromatin damage induced by ionising with different quality // *Proc. of 10th Int. Congr. Radiation Research / Eds U. Hagen, D. Harder, H. Jung, C.S. Streffer. Wurzburg, 1995. V. 2. P. 254–257.*
8. Friedland W., Jacob P., Paretzke H.G., Stork T. Monte Carlo simulation of the production of short DNA fragments by low-linear energy transfer radiation using higher-order DNA models // *Radiat. Res.* 1998. V. 150. № 2. P. 170–182.
<https://doi.org/10.2307/3579852>
9. Nikjoo H., O'Neill P., Wilson W.E., Goodhead D.T. Computational approach for determining the spectrum of DNA Damage induced by ionizing radiation // *Radiat. Res.* 2001. V. 156. №5. Part 2. P. 577–583.
[https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2001\)156\[0577:cafdts\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2001)156[0577:cafdts]2.0.co;2)
10. Henthorn N.T., Warmenhoven J.W., Sotiropoulos M. et al. Nanodosimetric simulation of direct ion-induced DNA damage using different chromatin geometry models // *Radiat. Res.* 2017. V. 188. № 6. P. 690–703.
<https://doi.org/10.1667/RR14755.1>
11. Zhu H., McNamara A.L., McMahon S.J. et al. Cellular response to proton irradiation: a simulation study with TOPAS-nBio // *Radiat. Res.* 2020. V. 194. № 1. P. 9–21.
<https://doi.org/10.1667/RR15531.1>
12. Kyriakou I., Sakata D., Tran H.N. et al. Review of the Geant4-DNA Simulation toolkit for radiobiological applications at the cellular and DNA level // *Cancers (Basel)*. 2021. V. 14. № 1. P. 35.
<https://doi.org/10.3390/cancers14010035>
13. Shin W.-G., Sakata D., Lampe N. et al. A Geant4-DNA evaluation of radiation-induced DNA damage on a human fibroblast // *Cancers (Basel)*. 2021. V. 13. № 19. P. 4940.
<https://doi.org/10.3390/cancers13194940>
14. Mokari M., Moeini H., Soleimani M. et al. Calculation of microdosimetric spectra for protons using Geant4-DNA and a μ -randomness sampling algorithm for the nanometric structures // *Int. J. Radiat. Biol.* 2021. V. 97. № 2. P. 208–218.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1854488>
15. Friedland W., Jacob P., Bernhardt P. et al. Simulation of DNA damage after proton irradiation // *Radiat. Res.* 2003. V. 159. № 3. P. 401–410.
[https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2003\)159\[0401:soddap\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2003)159[0401:soddap]2.0.co;2)
16. Incerti S., Baldacchino G., Bernal M. et al. The Geant4-DNA project // *Int. J. Model. Simul. Sci. Comput.* 2010. V. 1. № 2. P. 157–178.
<https://doi.org/10.1142/S1793962310000122>
17. Chandrasekaran R., Arnott S. The structure of B-DNA in oriented fibers // *J. Biomolec. Struct. Dynam.* 1996. V. 13. № 6. P. 1015–1027.
<https://doi.org/10.1080/07391102.1996.10508916>
18. ICRU report 49. Stopping powers and ranges for protons and alpha particles. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, USA, 1993. 295 p.
19. Андреев С.Г., Эйдельман Ю.А., Хвостунов И.К. и др. Биофизическое моделирование радиационных повреждений генетических структур клетки // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2005. Т. 45. № 5. С. 549–560. [Andreev S.G., Eidelman Yu.A., Salnikov I.V., Khvostunov I.K. et al. The biophysical modeling of radiation induced genetic damage // *Radiat. Biol. Radioecol.* 2005. V. 45. № 5. P. 549–560. (In Russ.)]
20. Andreev S.G., Eidelman Yu.A., Salnikov I.V., Khvostunov I.K. Mechanistic modelling of genetic and epigenetic events in radiation carcinogenesis // *Radiat. Prot. Dosim.* 2006. V. 122. № 1–4. P. 335–339.
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncl463>
21. Prise K.M., Ahnström G., Belli M. et al. A review of dsb induction data for varying quality radiations // *Int. J. Radiat. Biol.* 1998. V. 74. № 2. P. 173–184.
<https://doi.org/10.1080/095530098141564>
22. Frankenberg D., Brede H.J., Schrewe U.J. et al. Induction of DNA double-strand breaks by 1H and 4He ions in primary human skin fibroblasts in the LET range of 8 to 124 keV/microm // *Radiat. Res.* 1999. V. 151. № 5. P. 540–549.
<https://doi.org/10.2307/3580030>
23. Belli M., Cherubini R., Dalla Vecchia M. et al. DNA DSB induction and rejoining in V79 cells irradiated with light ions: a constant field gel electrophoresis study // *Int. J. Radiat. Biol.* 2000. V. 76. № 8. P. 1095–1104.
<https://doi.org/10.1080/09553000050111569>

Calculation of Radiation-induced DNA Damage Efficiency. Analysis of Uncertainties

Yu. A. Eidelman^{a,b}, I. V. Salnikov^a, and S. G. Andreev^{a,b,#}

^a*N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b*National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: andreev_sg@mail.ru*

Computer simulations of the DNA damage are widely used due to their large application area. The computational methods to predict DNA breaks are based on molecular concepts about the formation of breaks, the geometric structure of DNA, as well as information about the distribution of absorbed energy in a DNA molecule. Since the calculations use different postulates and algorithms, it is often difficult to make intercomparison between theoretical results in the literature. Due to the spread of experimental data on DNA breaks, the determination of parameters of DNA lesion models from the data is not straightforward. In this paper, a comparative analysis of two basic models of DNA structure, molecular and enlarged subvolume, various schemes for the formation of single- and double-strand DNA breaks, as well as different classifications of the break complexity after irradiation with protons and α -particles is performed. Numerical results on initial radiation-induced DNA damage due to direct and quasi-direct action demonstrate the dependence on variation of model parameters. The parameter values where the two models agree or differ are discussed.

Keywords: charged particles, computer simulation, Monte Carlo technique, DNA damage, single-strand breaks, double-strand breaks, track structure

УДК 576.3:591.88:57.087:599.323.4:57.084.1:539.1.047

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОГРАНИЧНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

© 2023 г. В. П. Федоров^{1,*}, И. Б. Ушаков^{2,3}

¹Воронежская государственная академия спорта, Воронеж, Россия

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

³Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: fedor.vp@mail.ru

Поступила в редакцию 10.05.2022 г.

После доработки 29.08.2022 г.

Принята к публикации 07.09.2022 г.

В модельных экспериментах на крысах, облученных в дозах и режимах воздействия, сопоставимых с таковыми у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, исследованы изменения нейронов различных отделов головного мозга в зависимости от дозы γ -облучения и мощности дозы воздействия. Установлено, что на протяжении всего эксперимента как у контрольных, так и облученных животных наблюдались ундулирующие изменения различных нейроморфологических показателей нервных клеток со стохастическими экстремумами в отдельных доза-временных интервалах. В ряде случаев изменения имели пограничный характер, когда они уже не являлись нормой и в то же время еще и не являлись патологией. Хотя уровень значимости таких изменений колебался по отношению к возрастному контролю в функционально незначимых пределах, их наличие свидетельствовало о нестабильности структурно-функциональной организации нервных клеток и напряженности функционирования. При этом на изменение большинства показателей состояния нейронов большее влияние оказывало γ -облучение, чем время восстановительного периода, что свидетельствовало о достаточно высоком отклике нервных клеток на радиационное воздействие. С течением времени изменения нервных клеток репарировались и их показатели соответствовали возрастному контролю. Следует полагать, что с увеличением дозы или мощности дозы радиационного воздействия, а также на фоне других вредных и опасных факторов, сопутствующих радиационным авариям, изменения нейронов приобретут более однонаправленный характер.

Ключевые слова: головной мозг, ионизирующее излучение, доза γ -облучения, мощность дозы радиационного воздействия, реакция нейронов на радиационное воздействие

DOI: 10.31857/S0869803122060042, **EDN:** IZPVMF

Влиянию ионизирующего излучения на организм человека и животных, в частности на головной мозг, посвящено достаточно большое количество исследований [1–5]. Показано, что уже в ранние сроки после пребывания на радиоактивно загрязненной территории у ликвидаторов последствий радиационной аварии и у пострадавшего населения начинают формироваться пограничные психоневрологические расстройства, приводящие к нарушению работоспособности, психоневрологическим заболеваниям, ранней инвалидизации и дисквалификации личного состава [6–8]. При этом психоневрологические нарушения у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии сохраняются и до настоящего времени [9–11]. Высокая социальная значимость пограничных

нарушений деятельности нервной системы обуславливает необходимость изучения соответствующих нейроморфологических эквивалентов. Однако исследование изменений в головном мозге, индуцированных ионизирующим излучением, в эксперименте с участием человека в принципе невозможно, а имеющиеся единичные случаи его аварийного переоблучения обычно отягощены целым каскадом вторичных изменений, связанных с патогенезом лучевой болезни, лечебными и диагностическими процедурами, психоэмоциональным состоянием пострадавшего и др. [12–15]. В связи с этим изменения в головном мозге исследуют в экспериментах на животных, где есть возможность исключить большинство сопутствующих факторов, присущих радиационным ава-

риям, а также использовать методики, которые нельзя применить к человеку [13, 16–18]. Справедливость такого подхода к изучению радиационной патологии доказана еще в пятидесятые годы прошлого века школой академика Н.А. Краевского [19], а в настоящее время разработаны методические основы экстраполяции результатов исследования с животных на человека [20, 21].

Эксперименты с γ -облучением животных в дозах и режимах, сопоставимых с таковыми у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, выполненные с помощью традиционных нейроморфологических и статистических методик, выявили достаточно высокую структурнофункциональную реактивность нейронов различных отделов головного мозга и в то же время их высокую пластичность и резистентность по отношению к радиационному фактору. Выявляемые изменения на протяжении всей жизни облученных животных не имели линейной зависимости как от дозы γ -облучения, так и от длительности восстановительного периода, а носили ундулирующий характер со стохастическими экстремумами в отдельных доза-временных диапазонах [1, 3, 22, 23]. Среди нейронной популяции как функционально различных зон коры больших полушарий, так и в подкорковых образованиях преобладали структурные изменения, отражающие полиморфизм функционального состояния нейронов (покой, возбуждение, торможение), но в ряде случаев изменения приобретали пограничный характер, когда они уже не являлись нормой и в то же время еще и не являлись патологией. Такие изменения являлись проявлением “срочной” ответной реакции нервных клеток на воздействующий фактор и развивались по светлomu или темному типам, отражая промежуточную между вариантами биологической нормы и патологии структурно-функциональную организацию нервных клеток головного мозга. Такие изменения, как правило, обратимы, но при увеличении интенсивности воздействия или на фоне сопутствующих вредных и опасных факторов среды могут переходить в альтеративные формы [12]. В конце восстановительного периода увеличивалось количество нервных клеток с альтеративными изменениями, но они располагались рассеянно, не формировали очагов дегенерации и статистически значимо не обедняли нейронную популяцию. Большинство изменений нервных клеток колебались вокруг показателей соответствующего возрастного контроля в незначительных пределах и лишь в отдельные доза-временные диапазоны их оценочные критерии приобретали статистически значимый характер [1, 3]. Однако, используя классические нейроморфологические и статистические методики исследований, авторы не смогли однозначно оценить роль нелетальных радиационных воздействий в поражении нейронов головного

мозга и развитии психоневрологических нарушений, так как конечный пострадиационный эффект зависел не только от дозы ионизирующего излучения, но и от времени снятия показаний [13].

Цель исследования — в модельных экспериментах на крысах выявить изменения в нейронах различных отделов головного мозга после общего γ -облучения в зависимости от дозы и мощности дозы радиационного воздействия и установить приоритет влияния воздействующих факторов (доза γ -облучения, мощность дозы воздействия, время восстановления) на пострадиационные церебральные эффекты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В экспериментах использовано 300 белых беспородных крыс-самцов в возрасте 4 мес., подвергнутых острому общему γ -облучению в дозах 0.1; 0.2; 0.5 и 1.0 Гр с мощностью дозы радиационного воздействия 0.5; 1.0; 2.5 и 6.6 Гр/ч. Фрагменты головного мозга (поля РА^s и FР_p коры больших полушарий, неостриатум, таламус, кора червя мозжечка) забирали с соблюдением правил биотики через сутки после γ -облучения и далее на протяжении всего пострадиационного периода. После стандартных гистологических процедур обзорные срезы участков головного мозга окрашивали гематоксилин-эозином и по Нисслю кризилвиолетом. Суммарный белок в нервных клетках окрашивали по Бонхегу, а нуклеиновые кислоты (цитоплазматическую и ядрышковую РНК, ядерную ДНК) — по методу S.K. Shea. На криостатных срезах выявляли активность основных дегидрогеназ (СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ) по общепринятым в гистохимии методикам. При анализе препаратов подсчитывали количество нервных клеток, находящихся в различном функциональном состоянии (покой — нормохромные), (возбуждение — светлые, гипохромные), (торможение — темные, гиперхромные), а также нейроны с признаками альтеративных (необратимых) изменений (пикноморфные и клеточные тени) в процентах от всей нейронной популяции [3, 13]. С помощью компьютерной программы “Image J” определяли морфометрические показатели основных структурных составляющих нервных клеток (цитоплазма, ядро, ядрышко) с последующим расчетом ядерно-цитоплазматического (ЯЦИ) и ядрышко-ядерного (ЯЯИ) индексов, а также определяли содержание в нейронах суммарного белка и нуклеиновых кислот (ДНК в ядрах, а РНК в цитоплазме и ядрышках). При анализе результатов измерений использовали параметрические методы статистики с вычислением средних и доверительных интервалов с помощью пакетов программ Statistica 6.1, MS Excel. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0.05$ (t -критерий Стьюдента для парного сравнения независимых выборок

между группами). Для установления приоритета среди воздействующих факторов (доза или мощность дозы γ -облучения, продолжительность восстановительного периода и совместное их воздействие) на динамику изменений состояния нейронов головного мозга использовали регрессионный анализ. Математическую модель представляли уравнением регрессии:

$$\text{ОЦК} = a_0 + a_1x + a_2y + a_3xy + a_4x^2 + a_5y^2 + a_6x^3 + a_7y^3,$$

где ОЦК — оцениваемый критерий состояния нейрона, x — доза или мощность дозы γ -облучения; y — продолжительность восстановительного периода; xy — совместное влияние рассматриваемых факторов; x^2, y^2, x^3, y^3 — нелинейное влияние воздействующих факторов; a_0, a_1, a_2 и т.д. — соответствующие коэффициенты регрессии при x, y, xy и x^2, y^2, x^3, y^3 и т.д. В построенных математических моделях для коэффициентов регрессии использовали только статистически значимые показатели ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В предшествующих наших публикациях по рассматриваемой проблеме показано, что в нейронах различных отделов головного мозга отсутствуют функционально значимые структурные изменения в зависимости от дозы γ -облучения в диапазоне от 0.1 до 1 Гр, а также от мощности дозы радиационного воздействия в диапазоне от 0.5 до 6.6 Гр/ч [1, 3, 23]. Данное исследование в целом подтвердило эти выводы и для различных в функциональном плане зон коры больших полушарий, мозжечка и подкорковых образований. Исследования контрольных животных показали, что возрастная перестройка нейронов головного мозга заключалась в изменении соотношения нейронов нормо-, гипо- и гиперхромного типов, изменении их размеров, размеров цитоплазмы, ядра и ядрышка, в увеличении количества деструктивно измененных клеток к окончанию эксперимента. Прослеживалась тенденция к снижению количества нейронов на единице площади, причем в моторной зоне коры это приводило к статистически значимому обеднению популяции больших пирамидных нейронов. Отмечалось также снижение в нейронах содержания белка, нуклеиновых кислот, биосинтетических и энергетических процессов. Это данные необходимо учитывать при оценке нейроморфологических эффектов после радиационных воздействий [1, 3].

При общем равномерном γ -облучении крыс в дозах и режимах, сопоставимых с таковыми у ликвидаторов последствий Чернобыльской радиационной аварии, функционально значимых патоморфологических изменений в изученных от-

делах головного мозга не установлено. Не установлена дозовая или временная зависимость в диапазоне облучения в дозах от 0.1 до 1.0 Гр, а также зависимость от мощности дозы радиационного воздействия в диапазоне от 0.5 до 6.6 Гр/ч. Динамику изменений нейронов различных образований головного мозга рассмотрим на примере γ -облучения в дозе 0.5 Гр с мощностью дозы воздействия 0.5 Гр/ч. На рис. 1 представлена динамика изменений различных типов нейронов сенсорной и моторной зон коры после острого радиационного воздействия в дозе 0.5 Гр по сравнению с возрастным контролем. Видно, что в сенсорной зоне коры только в конце эксперимента статистически значимо снизилось количество нейронов без морфологических изменений за счет увеличения количества нейронов со сниженной функциональной активностью. Количество нервных клеток с альтерацией на протяжении всего эксперимента соответствовало таковому у контрольных животных.

В моторной зоне коры уже через сутки после радиационного воздействия снизилось количество неизмененных нейронов и оставалось на этом уровне до окончания эксперимента. Кроме этого, через сутки после начала эксперимента значимо увеличилось количество нейронов со сниженной функциональной активностью, но в последующие сроки наблюдения их количество соответствовало возрастному контролю. Через 6 мес. наблюдения на 25% увеличилось количество нейронов с повышенной функциональной активностью ($p < 0.05$) и оставалось на этом уровне до окончания эксперимента. Количество нейронов с необратимыми изменениями во все сроки эксперимента, как и в сенсорной зоне, соответствовало таковому у контрольных животных.

Из диаграмм, представленных на рис. 2, следует, что среди грушевидных нейронов мозжечка (экстрапирамидная система) уже через сутки после γ -облучения статистически значимо увеличивается количество нейронов с альтеративными изменениями и остается на этом уровне до 12 мес. наблюдения. В последующие сроки наблюдения их количество соответствует возрастному контролю, но статистически значимо увеличивается количество нейронов со сниженной функциональной активностью и уменьшается количество нейронов без видимых морфологических изменений.

Среди больших пирамидных нейронов моторной зоны коры (пирамидная система) через сутки после радиационного воздействия значительно увеличивалось количество клеток, находящихся в состоянии торможения функциональной активности. В последующие сроки наблюдения количество таких нейронов снижалось за счет увеличения количества нейронов с повышенной функциональной активностью. В итоге суммарное

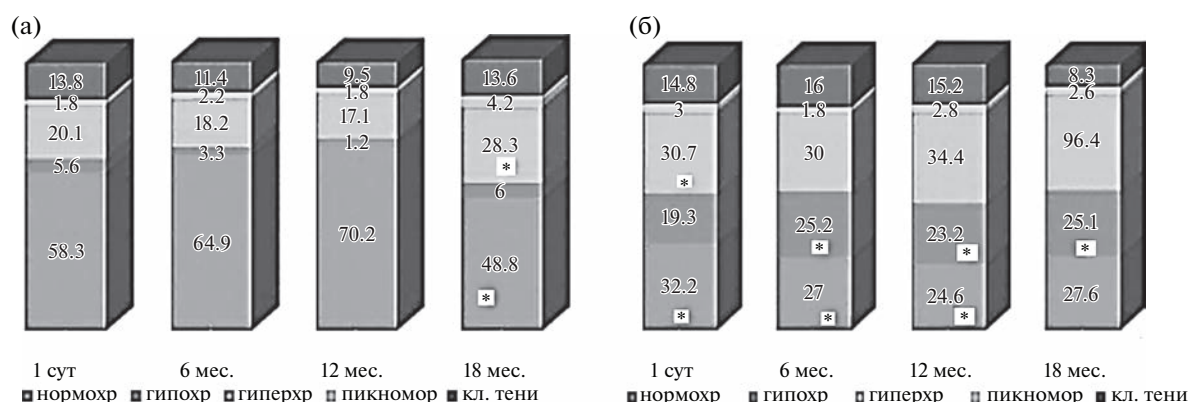


Рис. 1. Структурно-функциональная перестройка нейронов III слоя сенсорной (а) и моторной (б) зоны коры больших полушарий головного мозга после острого γ -облучения в дозе 0.5 Гр с мощностью дозы радиационного воздействия 0.5 Гр/ч.

*Различия с соответствующим возрастным контролем статистически значимы.

Fig. 1. Structural and functional rearrangement of neurons in layer III of the sensory (a) and motor (b) areas of the cerebral cortex after acute γ -irradiation at a dose of 0.5 Gy with a radiation dose rate of 0.5 Gy/h.

* Differences with the corresponding age control are statistically significant.

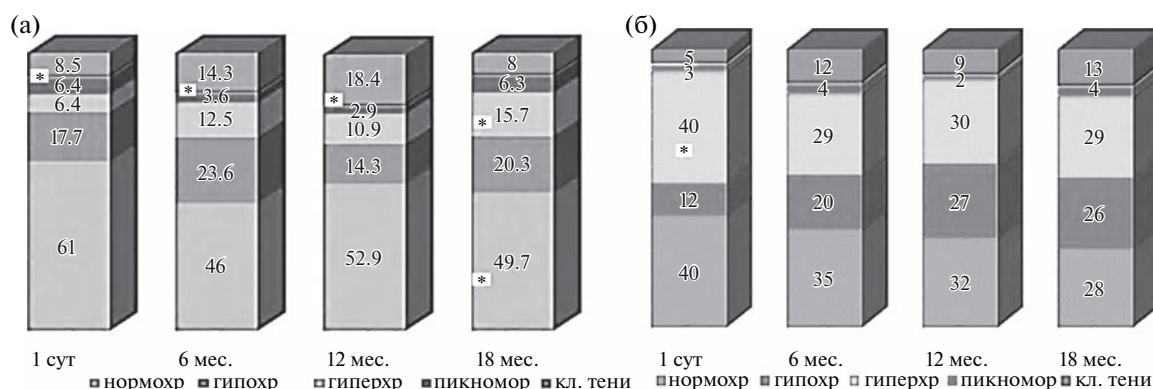


Рис. 2. Структурно-функциональная перестройка грушевидных нейронов мозжечка (а) и больших пирамидных нейронов моторной (б) зоны коры больших полушарий головного мозга после острого γ -облучения в дозе 0.5 Гр.

* Различия с соответствующим возрастным контролем статистически значимы.

Fig. 2. Structural and functional reorganization of piriform neurons of the cerebellum (a) and large pyramidal neurons of the motor (b) cortex of the cerebral hemispheres after acute γ -irradiation at a dose of 0.5 Gy.

* Differences with the corresponding age control are statistically significant.

количество нейронов с измененной функциональной активностью статистически значимо превышало соответствующий возрастной контроль.

В глубинных структурах мозга функционально значимые органические изменения также не выявлены. Отметим, что в таламусе (афферентный центр) контрольных животных со второй половины восстановительного периода наблюдается тенденция к увеличению количества нейронов, находящихся в состоянии возбуждения за счет некоторого снижения количества нервных клеток без морфологических изменений. На рис. 3 показана динамика изменений различных форм нейронов таламуса и хвостатого ядра (экстрапи-

рамидный центр) после острого радиационного воздействия по сравнению с возрастным контролем. Видно, что у облученных животных соотношение различных типов нейронов таламуса во все сроки наблюдения соответствовало таковому в возрастном контроле.

Вместе с тем в хвостатом ядре уже через сутки после радиационного воздействия до 30% популяции составляли нейроны со сниженной функциональной активностью ($p < 0.05$) и оставались на этом уровне до окончания эксперимента. Кроме этого, в ранние сроки эксперимента отмечалось уменьшение количества нервных клеток без морфологических изменений, но после 6 мес. на-

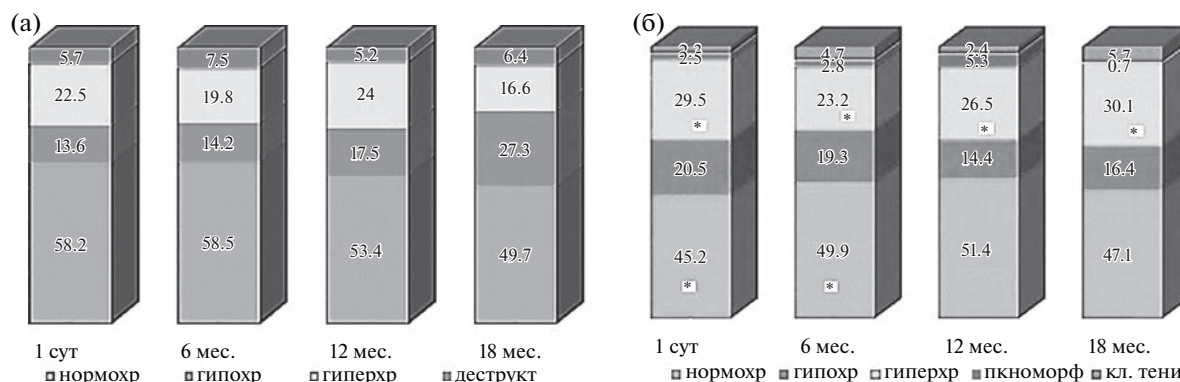


Рис. 3. Структурно-функциональная перестройка нейронов таламуса (а) и неостриатума (б) головного мозга после острого γ -облучения в дозе 0.5 Гр, мощность дозы радиационного воздействия 0.5 Гр/ч.

* Различия с соответствующими показателями возрастного контроля статистически значимы.

Fig. 3. Structural and functional reorganization of neurons of the thalamus (a) and neostriatum (b) of the brain after acute γ -irradiation at a dose of 0.5 Gy, dose rate of radiation exposure 0.5 Gy/h.

* Differences with the corresponding indicators of age control are statistically significant.

блюдения их количество соответствовало возрастному контролю. Количество нейронов с необратимыми изменениями во все сроки эксперимента не изменялось.

Близкие к описанным получены данные и при других дозах радиационного воздействия в диапазоне от 0.1 до 1.0 Гр, а также мощностей дозы облучения в диапазоне от 0.5 до 6.6 Гр/ч. Во всех случаях в различных образованиях головного мозга на протяжении всего эксперимента наблюдались ундулирующие, не имеющие линейной зависимости от дозы облучения, мощности дозы радиационного воздействия или времени восстановительного периода, изменения соотношения различных форм нейронов. При этом наибольшие отклонения от уровня контроля имели показатели, отражающие функциональную активность нервных клеток, и в меньшей степени — их альтеративные проявления. Так, у облученных животных как в сенсорной, так и моторной зонах коры альтеративные изменения не имели статистически значимых отличий от возрастного контроля. Вместе с тем в моторной зоне коры значительно повышалось количество нейронов, находящихся в повышенном (гипохромные) и особенно сниженном (гиперхромные) функциональном состоянии за счет уменьшения количества клеток, в которых процессы возбуждения и торможения находились в уравновешенном состоянии (неизмененные, нормохромные нейроны) [2, 3].

Однонаправленные результаты получены и при исследовании структурных составляющих нейронов (перикарион, ядро, ядрышко), а также содержащихся в них общего белка, нуклеиновых кислот и основных окислительно-восстановительных ферментов [3, 16, 18, 22]. Только в отдельные доза-временные диапазоны изменения в нейро-

нах приобретали пограничный характер, когда они уже не являлись нормой и в то же время еще и не являлись патологией. Это свидетельствовало об определенной нестабильности структурно-функциональной организации нервных клеток и напряженности их функционирования при данных режимах радиационного воздействия, а не о индуцированной γ -облучением патологии. В целом уровень выявленных нейроморфологических изменений у животных, облученных в дозовых и временных параметрах, сопоставимых с таковыми у ликвидаторов последствий Чернобыльской радиационной аварии, не коррелировал с наблюдаемыми у них нейропсихическими заболеваниями. Возможно, что индуцированные ионизирующим излучением изменения со временем подвергаются репарации, как это убедительно доказано многочисленными исследованиями для ДНК [15, 16, 24, 25], и пострадиационные эффекты нивелируются.

В связи с этим с помощью математического моделирования оценен вклад каждого из воздействующих факторов (доза γ -облучения, мощность дозы γ -облучения, время восстановительного периода и совместное их влияние) в пострадиационные эффекты. Алгоритм математического моделирования показан на примере интегрального показателя состояния головного мозга при воздействии различных патогенных факторов — динамики изменений больших пирамидных нейронов (контролируют сознательные двигательные акты) с необратимыми изменениями в зависимости от мощности дозы радиационного воздействия и времени восстановительного периода.

В табл. 1 приведены числовые характеристики переменных: средние значения, 95%-ного доверительный интервал для средних значений, ми-

Таблица 1. Числовые характеристики переменных
Table 1. Numerical characteristics of variables

Показатель	Среднее	Доверительный интервал	95%-ный доверительный интервал	Минимум + 95%	Максимум	Размах	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	Ассиметрия	Экссесс
Облучение, доля	0.251	0.178	0.323	0.000	1.000	1.000	0.391	0.037	0.414	0.042
Время, доля	0.324	0.254	0.394	0.001	1.000	0.999	0.377	0.035	0.757	−0.981
ННК, доля	0.659	0.631	0.689	0.289	1.000	0.712	0.156	0.015	−0.251	−0.141
ННФ, доля	0.781	0.766	0.795	0.617	1.000	0.383	0.077	0.007	0.295	−0.285
ННА, доля	0.493	0.459	0.526	0.133	1.000	0.867	0.179	0.017	0.512	0.462

Примечание. ННК – неизменные нервные клетки, ННФ – нервные клетки с функциональными изменениями, ННА – нервные клетки с необратимыми изменениями (альтеративные, деструктивные).

Таблица 2. Корреляционная матрица исследуемых параметров
Table 2. Correlation matrix of the studied parameters

Показатель	Облучение, доля	Время, доля	ННК, доля	ННФ, доля	ННА, доля
Облучение	1.0000 $p = -$	0.2231 $p = 0.017$	−0.2743 $p = 0.003$	−0.0924 $p = 0.328$	−0.0061 $p = 0.949$
Время $p = -$	0.2231 $p = 0.017$	1.0000 $p = -$	0.3293 $< 1 \times 10^{-19}$	0.2248 $p = 0.016$	0.4900 $< 1 \times 10^{-19}$
ННК	−0.2743 $p = 0.003$	0.3293 $< 1 \times 10^{-19}$	1.0000 $p = -$	— —	— —
ННФ	— —	— —	— —	1.000 $p = -$	— —
ННА	— —	— —	— —	— —	1.000 $p = -$

Примечание. ННК – неизменные нервные клетки, ННФ – нервные клетки с функциональными изменениями, ННА – нервные клетки с необратимыми изменениями (альтеративные, деструктивные).

нимальные и максимальные значения, размах, стандартные отклонения и ошибки, а также коэффициенты асимметрии и эксцесса, анализ которых свидетельствует, что все переменные имеют распределения, близкие к нормальному, и для этих данных возможно построение регрессионной модели.

Из данных корреляционной матрицы (табл. 2) двух факторов (мощность дозы γ -облучения, время восстановления) с показателем ННА (количество нейронов с альтерацией) следует обратная связь показателя ННА с обоими воздействующими факторами.

При этом время, прошедшее после облучения, имеет более сильное влияние на динамику изменений нейронов с признаками альтерации, чем мощность дозы воздействия. К тому же уровень значимости для корреляционной связи ННА с мощностью дозы облучения неприемлем ($p > 0.9$),

т.е. мощность дозы облучения незначимо влияет на изменение ННА. После построения регрессионной модели получили параметры для коэффициентов с уровнем значимости $p < 0.05$. Результаты регрессионного анализа для нервных клеток с необратимыми изменениями представлены в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что количество нервных клеток с альтерацией статистически значимо зависело от времени восстановительного периода и совместного влияния времени восстановления и мощности дозы γ -облучения. Наиболее значительный вклад (уменьшает показатель ННА) вносит время восстановления, но совместное воздействие мощности дозы облучения и аргумента времени восстановления увеличивает количество нейронов с необратимыми изменениями. При этом эффект воздействия таких факторов, как мощность дозы облучения и время восстановительного периода на изменение количества альте-

Таблица 3. Зависимость количества нейронов с необратимыми изменениями от воздействия контролируемых факторов**Table 3.** Dependence of the number of neurons with irreversible changes on the impact of controlled factors

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	0.569	0.019	30.132	$<1 \times 10^{-19}$
a_2	-0.293	0.045	-6.573	$<1 \times 10^{-19}$
a_3	0.166	0.063	2.614	0.0102

Таблица 4. Оценка адекватности математической модели влияния параметров на динамику изменений альтеративных нейронов**Table 4.** Assessment of the adequacy of the mathematical model of the influence of parameters on the dynamics of changes in alterative neurons

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	Коэффициент достоверности
Модель	28.752	3.000	9.584	411.208	$<1 \times 10^{-19}$
Остаток	2.587	111.000	0.023		
Модель с приведенной суммой	28.752	3.000	9.584	299.661	$<1 \times 10^{-19}$

ративных нейронов приемлемый: уровень значимости модели составляет менее $<1 \times 10^{-19}$ при коэффициенте детерминации $R^2 = 0.53$. Эти параметры и ряд других, характеризующих модель, показаны в табл. 4.

Уравнение регрессии, описывающее динамику воздействия изучаемых факторов на динамику изменений альтеративных нейронов, выглядит следующим образом:

$$\text{ННА} = 0.569 - 0.293a + 0.165769ay.$$

Визуальная оценка зависимости количества нейронов с необратимыми изменениями от мощности дозы облучения и времени восстановительного периода представлена на трехмерном графике (рис. 4). Из графика следует, что максимальное значение ННА соответствует минимальному значению времени и максимальному значению мощности дозы облучения. С увеличением времени и уменьшением мощности облучения показатель ННА начинает снижаться.

Из данных корреляционной матрицы (табл. 2) следует обратная связь параметра ННК (нейроны без морфологических изменений) с мощностью дозы облучения и прямая связь со временем восстановления. То есть с увеличением мощности дозы облучения количество нормохромных нейронов уменьшалось, в то время как с увеличением времени восстановительного периода показатель увеличивался. Численные значения корреляционной связи показателя ННК с двумя рассматриваемыми факторами составляют примерно одинаковую величину (около 0.3 по абсолютному значению), что говорит об одинаковой силе влияния параметров на изменение количества ней-

ронов без морфологических изменений. Уравнение регрессии имело вид: $\text{ННК} = 0.634 + 0.174y - 0.144a^2$.

Коэффициент диагностической значимости модели средний ($R^2 = 0.49$), но корреляция аргументов с пострadiационным эффектом слабая ($r = 0.24$).

Из данных корреляционной матрицы (табл. 2) двух факторов (мощность дозы γ -облучения, время восстановления) с параметром ННФ (нервные клетки с функциональными изменениями) следуют прямая связь ННФ с прошедшим временем и обратная связь с мощностью дозы γ -облучения. При этом время восстановительного периода имело более сильное влияние, чем мощность дозы γ -облучения, на динамику изменений рассматриваемого показателя. К тому же, уровень значимости для корреляционной связи ННФ с мощностью дозы γ -облучения неприемлемый ($p > 0.3$), т.е. мощность дозы воздействия не влияла на изменение данного показателя. Уравнение регрессии имело вид:

$$\text{ННФ} = 0.76867 + 0.0479y^2.$$

При этом диагностическая значимость модели была низкой ($R^2 = 0.23$), а корреляционная связь аргументов практически отсутствовала ($r = 0.24$). Таким образом, изменение мощности дозы воздействия вызывало отклик у нейронов, но время восстановления вносило свои коррективы в наблюдаемые пострadiационные эффекты. Не получено убедительных данных о зависимости изменений от мощности дозы облучения и по другим нейроморфологическим показателям [1, 3, 23].

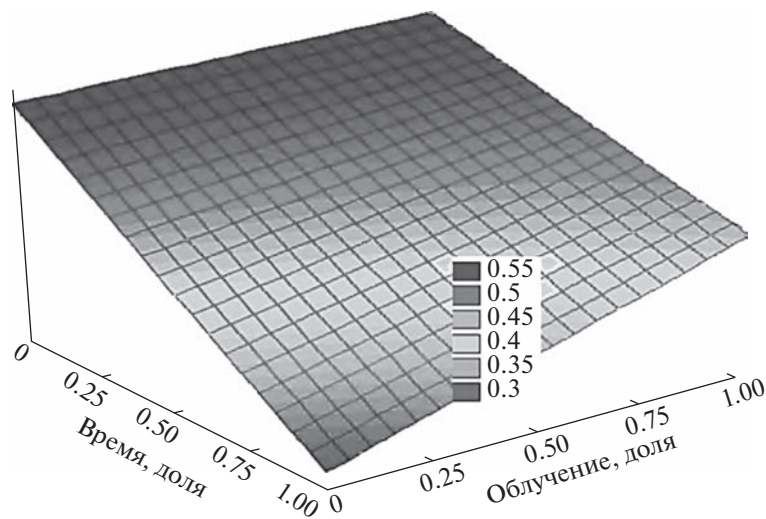


Рис. 4. Линейная зависимость количества нейронов с необратимыми изменениями от мощности дозы γ -облучения и времени восстановительного периода.
Примечание. По оси x – нормированное значение мощности дозы γ -облучения, по оси y – нормированное значение времени восстановления и по оси z – нормированные значения показателя количества нервных клеток с необратимыми изменениями.
Fig. 4. Linear dependence of the number of neurons with irreversible changes on the dose rate of radiation and the time of the recovery period.
Note. The x -axis shows the normalized value of the dose rate of γ -irradiation, the y -axis shows the normalized value of the recovery time, and the z -axis shows the normalized values of the index of the number of nerve cells with irreversible changes.

Результаты регрессионного анализа зависимости изменений нейронов от дозы радиационного воздействия рассмотрены на примере динамики изменений нейронов с альтеративными признаками в коре больших полушарий головного мозга (табл. 5).

Из табл. 5 следует, что количество нейронов с альтерацией статистически значимо зависело от воздействующих факторов, находящихся при коэффициентах a_1, a_4, a_6, a_7 , т.е. от дозы облучения и ее нелинейных составляющих второй и третьей степени, а также от нелинейной составляющей второй степени аргумента времени восстановительного периода. При этом приоритетное влияние на динамику изменений рассматриваемого показателя оказывало γ -облучение и ее нелинейные составляющие. Примечательно, что нели-

нейная составляющая второй степени оказывала более сильное влияние и снижала показатель, в отличие от нелинейной составляющей третьей степени, которая увеличивала количество нейронов с необратимыми изменениями. Совместное воздействие γ -облучения и времени восстановления нивелировало изменения нейронов и пострадиационные эффекты практически соответствовали возрастному контролю. Эффект воздействия рассматриваемых факторов на динамику изменений нервных клеток с признаками альтерации приемлемый: уровень значимости модели составлял менее $<1 \times 10^{-19}$ при среднем коэффициенте детерминации ($R_2 = 0.524$) и слабой корреляции аргументов ($r = 0.274$). Эти и другие параметры, характеризующие модель, представлены в табл. 6.

Таблица 5. Зависимость количества нейронов с необратимыми изменениями от воздействия контролируемых факторов
Table 5. Dependence of the number of neurons with irreversible changes from the influence of controlled factors

Показатель	Коэффиц. оценки	Стандартная ошибка	T -статистика	p -уровень
Константа	0.539	0.028	19.35	$<1 \times 10^{-19}$
a_1	1.699	0.379	2.353	0.021
a_4	-10.6	4.204	-2.52	0.013
a_6	9.006	3.522	2.557	0.012
a_7	0.139	0.032	4.356	0.0001

Таблица 6. Оценка адекватности математической модели влияния параметров на динамику нейронов с необратимыми изменениями
Table 6. Assessment of the adequacy of the mathematical model of the influence of parameters on the dynamics of neurons with irreversible changes

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	P-уровень
Модель	38.402	5.00	7.680	483.9	$<1 \times 10^{-19}$
Остаток	1.444	91.00	0.016		
Модель с приведенной суммой	38.40	5.00	7.680	366.7	$<1 \times 10^{-19}$
Коэффициент корреляции $r = 0.274$					
Коэффициент детерминации $R^2 = 0.524$					

Уравнение регрессии, описывающее воздействие рассматриваемых факторов на динамику изменений нейронов с признаками альтерации, выглядело следующим образом:

$$\text{НКА} = 0.5389 + 1.6991x - 10.5958x^2 + 9.0061x^3 + 0.1389y^2.$$

На рис. 5 показана графическая зависимость динамики изменений нейронов с альтерацией от дозы радиационного воздействия и времени восстановления. Точки, полученные в результате расчета по уравнению регрессии, аппроксимированы поверхностью методом наименьших квадратов.

Из графика следует, что с увеличением дозы радиационного воздействия количество нервных

клеток с альтерацией в начале диапазона доз имело тенденцию к увеличению, затем снижалось, а в последней трети дозового диапазона повышалось и практически соответствовало уровню контроля. Время, прошедшее после радиационного воздействия, практически не влияло на изменения рассматриваемого показателя, но при совместном воздействии с γ -облучением в конце восстановительного периода отмечалась тенденция к увеличению количества нейронов с необратимыми изменениями.

Аналогично анализировали приоритет каждого воздействующего фактора в изменение других нейроморфологических показателей, значения которых при традиционных методах патоморфологического исследования не имели статистически значимых отличий от возрастного контроля.

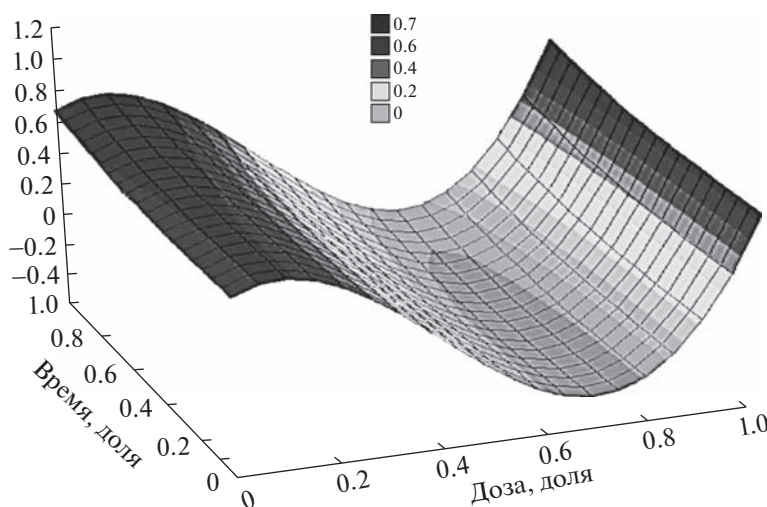


Рис. 5. Зависимости динамики нервных клеток с альтерацией от дозы γ -облучения и времени, прошедшего после воздействия.

Примечание. По оси x — нормированное значение дозы γ -облучения, по оси y — нормированное значение времени восстановления и по оси z — нормированные значения показателя количества нейронов с альтерацией.

Fig. 5. Dependences of the dynamics of nerve cells with alteration on the dose of γ -irradiation and the time elapsed after exposure. Note. The x -axis shows the normalized value of the γ -irradiation dose, the y -axis shows the normalized value of the recovery time, and the z -axis shows the normalized values of the indicator of the number of neurons with alteration.

Оказалось, что достаточно высокий отклик только на γ -облучение демонстрировали такие показатели состояния нейронов, как площадь перикариона (ПЦ), содержание ядерной ДНК, цитоплазматической и ядрышковой РНК. Соответствующие уравнения регрессии выглядели следующим образом:

$$\text{ПЦ} = 0.5974 + 3.7082x - 23.4952x^2 + 19.7272x^3.$$

$$\text{ДНК}_\text{я} = 0.3882 + 2.6685x^2 - 2.5189x^3.$$

$$\text{РНК}_\text{ц} = 0.4367 + 12.3872x^2 - 10.5262x^3.$$

$$\text{РНК}_\text{я} = 0.4478 - 1.6133x + 12.2021x^2 - 10.4441x^3.$$

Только от времени восстановительного периода (возраста животного) зависели показатели: содержание общего белка в нейронах (СБ) и внутриклеточные соотношения (индексы) ядра и цитоплазмы (ЯЦИ), а также ядрышка и ядра (ЯЯИ). Уравнения регрессии соответственно имели вид:

$$\text{СБ} = 0.6557 + 0.7356y - 2.0949y^2 + 1.0931y^3.$$

$$\text{ЯЦИ} = 0.7706 - 1.1673y + 2.6284y^2 - 1.4786y^3.$$

$$\text{ЯЯИ} = 0.5592 + 1.9287y - 4.7783y^2 + 2.8978y^3.$$

Динамика изменений ряда показателей состояния нейронов зависела как от дозы облучения и времени восстановления, так и от совместного их воздействия. При этом один из воздействующих факторов имел приоритетное влияние на изменение соответствующего показателя. Так, доза γ -облучения оказывала большее влияние, чем время восстановления, на такие показатели: нервные клетки без морфологических изменений (ННК), нервные клетки с необратимыми изменениями (НКА), нервные клетки, находящиеся в состоянии возбуждения (ВНК) или торможения (ТНК) своей функциональной активности, площадь сечения ядра (ПЯ) и ядрышка (Пя). Примечательно, что для показателей состояния нейронов, динамика изменений которых зависела только от одного из воздействующих факторов, диагностическая значимость составленных моделей была достаточно низкой, а корреляция соответствующих аргументов практически отсутствовала.

Таким образом, убедительных данных зависимости изменений нейронов от рассмотренного диапазона доз радиационного воздействия, как и от мощности дозы γ -облучения, в восстановительном периоде не установлено. Радиационно-индуцированные отклики ряда показателей состояния нейронов со временем репарировались и пострadiационные изменения, как правило, соответствовали возрастному контролю.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительное количество работ по исследованию влияния ионизирующего излучения на головной мозг человека и животных [1–3, 16, 22, 26–37], структурно-функциональные корреляты формирования как ранних, так и отдаленных психоневрологических расстройств остаются недостаточно изученными. Исследования, проводимые с помощью классических патоморфологических методик, не могут однозначно оценить роль регламентированных радиационных воздействий в наблюдаемых у ликвидаторов последствий радиационных аварий и пострадавшего населения психоневрологических заболеваний [1, 3, 5, 8]. Полученные морфологами данные противоречат как клиническим наблюдениям, так и экспериментальным данным физиологов. Наши исследования показали, что изменения состояния нейронов различных отделов головного мозга в восстановительном периоде имели нелинейный ундулирующий характер со стохастическими экстремумами в отдельных доза-временных диапазонах. В отдаленные сроки после облучения большинство функционально значимых изменений нейроморфологических показателей, в частности, количество нейронов с необратимыми изменениями и количество нейронов на площади, соответствовало таковому у животных соответствующего возрастного контроля. Ряд изменений, хотя и имел пограничный характер, с изменением интенсивности воздействия или времени восстановительного периода, как правило, репарировался. В некоторые сроки восстановительного периода изменения нейронов, особенно в коре больших полушарий, были разнонаправленными и не соответствовали таковым в возрастном контроле. Наиболее функционально значимым являлось увеличение в отдельные доза-временные интервалы количества нейронов с необратимыми изменениями. Однако, как правило, такие нервные клетки локализовались на площади среза рассеянно, не формировали очагов альтерации и не обедняли нейронную популяцию. Кроме этого, к функционально значимым изменениям после γ -облучения следует относить увеличение количества нервных клеток, находящихся в состоянии снижения и торможения их функциональной активности, что подтверждает данные физиологов об угнетающем влиянии воздействия ионизирующего излучения на кору головного мозга [26].

Использование методов системного анализа, в частности, математического моделирования, позволило изменить многолетние представления о высокой радиорезистентности нервной системы. Несмотря на отсутствие значимых патоморфологических изменений, результаты регрессионного анализа свидетельствовали о достаточно

высоком отклике ряда показателей состояния нейронов на радиационное воздействие. Доза γ -облучения и мощность дозы радиационного воздействия вызывали отклик у большинства показателей нейронов, но в восстановительном периоде возникающие изменения репарировались и большинство показателей при рассматриваемых режимах облучения не имели статистически значимых различий с соответствующим возрастным контролем. Видимо, какая-то часть изменений оставалась не репарируемой и могла накапливаться, что и приводило к отдельным стохастическим экстремумам. Несмотря на это, следует считать, что нейроны головного мозга обладают высокой не только функциональной, но и морфологической реактивностью к воздействию рассматриваемых режимов γ -облучения и в то же время обладают достаточно высокой устойчивостью и пластичностью к данному фактору. Наблюдаемые флуктуации нейроморфологических показателей, хотя и имели стохастический характер, свидетельствовали об определенной неустойчивости структурной организации нейронов и напряженности их функционирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г. Мозжечок и радиация. М.: Научная книга, 2021. 312 с. [Gundarova O.P., Fedorov V.P., Kvaratskhelia A.G. The cerebellum and radiation. Moscow: Nauchnaya kniga, 2021. 312 p. (In Russ.)]
2. Журник А.С., Смирнова О.Д., Сёмочкина Ю.П. и др. Нарушение когнитивных функций и развитие нейровоспаления в отдаленный период после однократного γ -облучения головы мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. № 1. С. 32–43 [Zhirnik A.S., Smirnova O.D., Syomochkina Yu.P. et al. Cognitive Impairment and Induction of Neuroinflammation in the Late Period after Single Whole Brain γ -Irradiation of Mice // Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya. 2021. V. 61. № 1. P. 32–43. (In Russ.)]
3. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Малые радиационные воздействия и мозг. Воронеж: Научная книга, 2015. 536 с. [Ushakov I.B., Fedorov V.P. Small radiation exposure and the brain. Voronezh: Scientific book, 2015. 536 p. (In Russ.)]
4. Tang F.R., Loke W.K., Khoo B.C. Low-dose or low-dose-rate ionizing radiation-induced bioeffects in animal models // J. Radiat. Res. 2016. V. 58. № 2. P. 165–82.
5. Terry C. Burns, Ahmed J. Awad, Matthew D. Li, Gerald A. Radiation-induced brain injury: low-hanging fruit for neuroregeneration // Neurosurg. Focus. 2016. V. 40. № 5. P. E3.
6. Асташова А.Н., Федоров В.П., Ушаков И.Б. Радиационные риски в авиации. История и современность. Воронеж: Научная книга, 2019. 396 с. [Astashova A.N., Fedorov V.P., Ushakov I.B. Radiation risks in aviation. History and modernity. Voronezh: Scientific book, 2019. 396 p. (in Russ.)]
7. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационные риски вертолетчиков при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Ранние и отдаленные нарушения здоровья // Медицина катастроф. 2021. № 3. P. 52–57. [Ushakov I.B., Fedorov V.P. Radiation risks of helicopter pilots during the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: early and long-term health problems // Disaster Medicine. 2021. № 3. P. 52–57. (In Russ.)]
8. Федоров В.П. Риск церебральных нарушений при пролонгированных малых радиационных воздействиях // Вестн. Рос. Воен.-мед. академии. 2018. Т. 63. № 3. С. 111–113 [Fedorov V.P. The risk of cerebral disorders during prolonged low radiation exposure // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018. V. 63. № 3. P. 111–113. (In Russ.)]
9. Левашкина И.М., Алексанин С.С., Серебрякова С.В., Грибанова Т.Г. О влиянии малых и средних доз радиации на структуру проводящих путей головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (по данным высокопольной рутинной и диффузионно-тензорной магнитнорезонансной томографии) // Радиационная гигиена. 2017. Т. 10. № 4. С. 23–30. [Levashkina I.M., Aleksanin S.S., Serebryakova S.V., Gribanova T.G. On the influence of low and medium doses of radiation on the structure of the conduction pathways of the brain in the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident in the long term (according to high-field routine and diffusion-tensor magnetic resonance imaging) // Radiation Hygiene. 2017. V. 10. № 4. P. 23–30. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2017-10-4-23-30>
10. Торубаров Ф.С., Кулешова М.В., Лукьянова С.Н. и др. Спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с неврологическими нарушениями // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 40–45 [Torubarov F.S., Kuleshova M.V., Lukyanova S.N. et al. Spectral-correlation analysis of EEG in liquidators of the Chernobyl accident with neurological disorders // Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. V. 64. № 3. P. 40–45 (In Russ.)]
11. Шамрей В.К., Чистякова Е.И., Матыцина Е.Н. и др. Радиационная психосоматическая болезнь у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 21–33 [Shamrey V.K., Chistyakova E.I., Matyshchina E.N. et al. Radiation psychosomatic disease in the liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant // Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations. 2016. № 1. P. 21–33. (In Russ.)]
12. Федоров В.П., Петров А.В., Степанян Н.А. Экологическая нейроморфология. Классификация типовых форм морфологической изменчивости ЦНС при действии антропогенных факторов //

- Журн. теор. и практ. медицины. 2003. № 1. С. 62–66 [Fedorov V.P., Petrov A.V., Stepanyan N.A. Ecological geomorphology. Classification of typical forms of morphological variability of the Central nervous system under the action of anthropogenic factors // Journal of theoretical and practical medicine. 2003. P. 1. P. 62–66 (In Russ.)]
13. Федоров В.П., Ушаков И.Б., Асташова А.Н. Обоснование и разработка моделей для оценки церебральных последствий у летного состава после работ на радиоактивно загрязненной местности: Мат. науч.-практ. конф. “Актуальные проблемы авиационной и космической медицины”. СПб.: ВМА, 2018. С. 294–296 [Fedorov V.P., Ushakov I.B., Astashova A.N. Substantiation and development of models for assessing the cerebral consequences of flight crews after work on radioactively contaminated areas: Proceedings of the scientific-practical conference “Actual problems of aviation and space medicine”. St. Petersburg: VMA, 2018. P. 294–296. (In Russ.)]
 14. Cucinotta F.A. Review of NASA approach to space radiation risk assessments for Mars exploration // Health Phys. 2015. V. 108. №. P. 131–142.
 15. Suman Shubhankar, Rodriguez Olga C., Winters Thomas A. et al. Therapeutic and space radiation exposure of mouse brain causes impaired DNA repair response and premature senescence by chronic oxidant production // Aging (Albany NY). 2013. V. 5. № 8. P. 607–622. <https://doi.org/10.18632/aging.100587>
 16. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационно-индуцированные изменения содержания ДНК и РНК в нейронах головного мозга // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2021. Т. 66. № 1. С. 5–12 [Ushakov I.B., Fedorov V.P. Radiation-induced changes in DNA and RNA content in brain neurons // Medical radiology and radiation safety. 2021. V. 66. № 1. P. 5–12. (In Russ.)]
 17. Ushakov I.B., Fedorov V.P., Komarevtsev V.N., Dyachkov A.A. Comparative evaluation of neuromorphological effects in single doses and fractionated radiation in small doses // Biomed. J. Sci. & Techn. Res. 2019. V. 13. № 2. P. 1–3. ISSN: 2574–1241. (In Russ.) <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2019.13.002389>
 18. Ushakov I.B., Fedorov V.P., Komarevtsev V.N. Changes in the Content of Nucleic Acids in Brain Neurons under Various Modes of Low Radiation Exposure // Am. J. Biomed. Sci. & Res. 2020. V. 9. № 2. P. 137–138. (In Russ.)
 19. Видные отечественные ученые в области радиобиологии, радиационной медицины и безопасности (Биобиблиографический справочник) / Под общей редакцией Л.А. Ильина, А.С. Самойлова, И.Б. Ушакова. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. 616 p. [Prominent domestic scientists in the field of radiobiology, radiation medicine and safety (Biobibliographic reference book) / Under the general editorship of L.A. Ilyina, A.S. Samoilova, I.B. Ushakov. Moscow: FGBU GNTs FMBTs im. A. I. Burnazyan FMBA of Russia, 2021. 616 p. (In Russ.)]
 20. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. От эксперимента на животных — к человеку: Поиски и решения. Воронеж: Научная книга, 2010. 237 с. [Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V. From animal experiments to humans: searches and solutions. Voronezh: Nauchnaya kniga, 2010. 237 p. (In Russ.)]
 21. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: Актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2018. V. 63. № 1. P. 5–32 [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. The ratio of the ages of the main laboratory animals (mice, rats, hamsters and dogs) and humans: relevance for the problem of age-related radiosensitivity and analysis of published data // Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. V. 63. № 1. P. 5–32. (In Russ.)]
 22. Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г., Маслов Н.В. Сравнительная характеристика изменений нейронов головного мозга при однократном и пролонгированном радиационном воздействии // Журн. анатомии и гистопатологии. 2021. Т. 10. № 3. С. 35–46 [Gundarova O.P., Fedorov V.P., Kvaratskhelia A.G., Maslov N.V. Comparative characteristics of changes in brain neurons under single and prolonged exposure to radiation // Journal of Anatomy and Histopathology. 2021. V. 10. № 3. P. 35–46. (In Russ.)]
 23. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Сгибнева Н.В. Нейроморфологические корреляты мощности дозы радиационного воздействия // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019. № 4. С. 24–34 [Ushakov I.B., Fedorov V.P., Sgibneva N.V. Neuromorphological correlates of the dose rate of radiation exposure // Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations. 2019. № 4. P. 24–34. (In Russ.)]
 24. Hada M., Georgakilas A.G. Formation of clustered DNA damage after high LET irradiation: A review // J. Radiat. Res. 2010. V. 49. P. 203–208.
 25. James A., Wang Y., Raje H. Nucleolar stress with and without p53 // Nucleus. 2014. V. 5. P. 402–426.
 26. Штемберг А.С. Нарушения высшей нервной деятельности крыс в процессе длительного гамма-облучения // Авиакосм. и экол. медицина. 2005. Т. 39. № 4. P. 50–52 [Shtemberg A.S. Disorders of the higher nervous activity of rats during prolonged gamma irradiation // Aerospace and ecological medicine. 2005. V. 39. № 4. P. 50–52. (In Russ.)]
 27. Acharya M.M., Lan M.L., Kan V.H. et al. Consequences of ionizing radiation-induced damage in human neural stem cells // Free Rad. Biol. Med. 2010. V. 49. № 12. P. 1846–1855.
 28. Desouky O., Ding N., Zhou G. Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation // J. Radiat. Res. Appl. Sci. 2015. V. 8. № 2. P. 247–254.
 29. Greene-Schloesser D., Robbins M. E., Peiffer A.M. et al. Radiation-induced brain injury: a review // Front. Oncol. 2012. V. 2. № 73. P. 1–18.
 30. UNITED NATIONS. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation.

- zing radiation. New York: United Nations, 2009. P. 1–79.
31. *Greene-Schloesser D., Robbins M.E.* Radiation-induced cognitive Impairment—from bench to bedside // *Neuro Oncol.* 2012. V. 14. № 4. P. 37–44.
 32. *Kempf S.J., Sepe S., Toerne C., Janik D. et al.* Neonatal Irradiation Leads to Persistent Proteome Alterations Involved in Synaptic Plasticity in the Mouse Hippocampus and Cortex // *J. Proteome Res.* 2015. V. 14. P. 4674–4686.
 33. *Greene-Schloesser D., Robbins M.E., Peiffer A.M. et al.* Radiation-induced brain injury: A review // *Front. Oncol.* 2012. V. 19. № 2. P. 73.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00073>
 34. *Britten R.A., Davis L.K., Johnson A.M. et al.* Low (20 cGy) Doses of 1 GeV/u 56Fe-Particle Radiation Lead to a Persistent Reduction in the Spatial Learning Ability of Rats // *Radiat. Res.* 2012. V. 177. № 2. P. 146–151.
<https://doi.org/10.1667/RR2637.1>
 35. *Zhuang H., Zheng Y., Wang J. et al.* Analysis of risk and predictors of brain radiation necrosis after radiosurgery // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 7. P. 7773–7779.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.6532>
 36. *Sharma M., Balasubramanian S., Silva D. et al.* Laser interstitial thermal therapy in the management of brain metastasis and radiation necrosis after radiosurgery: An overview // *Expert Rev. Neurother.* 2016. V. 16. № 2. P. 223–232.
<https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1135736>
 37. *Forbes M.E., Paitzel M., Bourland J.D. et al.* Early-delayed, radiation-induced cognitive deficits in adult rats are heterogeneous and age-dependent // *Radiat. Res.* 2014. V. 182. P. 60–71.

Experimental and Mathematical Modeling of Borderline Changes in the Brain under Radiation Exposure

V. P. Fedorov^{a, #} and I. B. Ushakov^{b, c}

^a*Voronezh State Academy of Sports, Voronezh, Russia*

^b*State Research Center – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia*

^c*A.M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine V.I. EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia*

[#]*E-mail: fedor.vp@mail.ru*

In model experiments on rats irradiated in doses and exposure regimes comparable to those in the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident, changes in neurons of various parts of the brain were studied depending on the dose of γ -irradiation and the dose rate of exposure. It was established that throughout the experiment, both in control and irradiated animals, undulating changes were observed in various neuromorphological parameters of nerve cells with stochastic extrema in separate dose-time intervals. In a number of cases, the changes were of a borderline nature, when they were no longer the norm and at the same time were not yet a pathology. Although the level of significance of such changes fluctuated in relation to the age control within functionally insignificant limits, their presence testified to the instability of the structural and functional organization of nerve cells and the intensity of functioning. At the same time, γ -irradiation had a greater influence on the change in most indicators of the state of neurons than the time of the recovery period, which indicated a rather high response of nerve cells to radiation exposure. Over time, changes in nerve cells were repaired and their parameters corresponded to the age control. It should be assumed that with an increase in the dose or dose rate of radiation exposure, as well as against the background of other harmful and dangerous factors associated with radiation accidents, changes in neurons will become more unidirectional.

Keywords: brain, ionizing radiation, γ -irradiation dose, radiation dose rate, neuronal response to radiation exposure

УДК [57+61]:575.174.015.3:616.006.6:614.876:539.1.047

СВЯЗЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ КОНТРОЛЯ АПОПТОЗА И КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

© 2023 г. Е. А. Блинова^{1,2,*}, М. А. Янишевская¹, А. В. Кореченкова¹, А. В. Аклеев^{1,2}

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск, Россия

² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

*e-mail: blinova@urcrm.ru

Поступила в редакцию 13.05.2022 г.

После доработки 07.11.2022 г.

Принята к публикации 09.11.2022 г.

Целью настоящей работы было исследование связи однонуклеотидных полиморфизмов генов, участвующих в контроле клеточного цикла (*ATM* rs664677, *MDM2* rs2279744, *CDKN1A* rs1801270) и апоптоза (*BCL-2* rs2279115, *BAX* rs4645878, *TNFα* rs361525) с риском развития солидных злокачественных новообразований у лиц различных этнических групп, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. В исследование было включено 915 человек из двух этнических групп (славяне и тюрки), проживающих в прибрежных селах р. Теча и подвергшихся низкоинтенсивному хроническому радиационному воздействию в диапазоне малых и средних доз. Из них 310 человек имели солидные онкологические заболевания. Методом ПЦР в реальном времени проводилось генотипирование полиморфных участков генов, регулирующих клеточный цикл и апоптоз. В результате проведенного исследования было установлено, что у подвергшихся облучению лиц из тюркской этнической группы аллель rs2279744*С гена *MDM2* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО (ОШ = 2.29; 95%-ный ДИ 1.23–4.28; $p = 0.007$), а аллель rs1801270*А гена *CDKN1A* является протективным в отношении риска развития ЗНО (ОШ = 0.55; 95%-ный ДИ 0.35–0.85; $p = 0.01$). Совместное влияние выявленных полиморфизмов и дозы облучения мягких тканей статистически значимо модифицирует риск развития ЗНО у хронически облученных лиц из тюркской этнической группы, при этом наибольший вклад вносит носительство аллеля rs2279744*С гена *MDM2*.

Ключевые слова: канцерогенные эффекты, хроническое облучение, однонуклеотидные полиморфизмы, риск рака

DOI: 10.31857/S0869803123010046, **EDN:** JWGPFS

Рак является мультифакториальным заболеванием, которое достаточно широко распространено среди населения. Факторы, обуславливающие развитие рака разнообразны: от спонтанных мутаций, возникающих в процессе репликации ДНК, до воздействия профессиональных и канцерогенных факторов окружающей среды, образа жизни, диеты, потребления алкоголя, курения и т.д. Воздействие ионизирующего излучения (ИИ) является одним из факторов повышенного риска развития злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. По данным эпидемиологических исследований у населения, проживающего вблизи р. Теча и подвергнутого хроническому радиационному воздействию вследствие загрязнения реки жидкими радиоактивными отходами ПО «Маяк», регистрировались повышенные риски развития солидного рака. Так, среди 17435 человек было

выявлено 1933 случая солидных раков [2, 3], также в когорте регистрировались повышенные риски смертности от рака (среди 29730 человек 2303 человека умерли от солидных раков) [4].

К основным системам противоопухолевой защиты при радиационно-индуцированном канцерогенезе относятся: репарация повреждений ДНК, контроль клеточного цикла и апоптоза, антиоксидантная и иммунная системы. Данные системы формируют ключевые звенья в защите организма от клеток, имеющих повреждения ДНК. Вследствие этого результирующий эффект воздействия ИИ определяется балансом между повреждениями генетического материала и репаративными процессами. Известно, что человеческая популяция генетически неоднородна, поэтому эффективность работы систем поддержания целостности генома у разных лиц может

существенно варьировать, а значит, ответ на радиационное воздействие и индивидуальная радиочувствительность могут зависеть не только от пола, возраста и состояния здоровья, но также и от генетических особенностей организма.

По данным литературы роль генетического фактора в формировании индивидуальной радиочувствительности по критерию ответа на радиотерапию для лиц без генетических синдромов после учета всех известных факторов (пол, национальность, курение, индекс массы тела, употребление алкоголя), может достигать 60% [5–7]. В результате GWAS исследований было выявлено два варианта последовательностей на хромосоме 6q21, связанных с геном *PRDM1* и ассоциированных с риском развития вторичных раков у больных, перенесших лучевую терапию вследствие лечения ходжкинской лимфомы [8]. В течение последних нескольких десятилетий пристальное внимание исследователей было направлено на изучение роли однонуклеотидных полиморфизмов генов, участвующих в онкогенезе, для установления генетической предрасположенности к развитию ЗНО.

При проведении подобных исследований следует учитывать, что на представленность того или иного аллеля или генотипа, связанного с риском развития ЗНО, важную роль оказывает географическое положение и этническая принадлежность [9]. Как следствие, результаты молекулярно-генетических исследований, изучающих ассоциации полиморфизмов с заболеваниями, полученными на одной этнической группе, не всегда совпадают с данными, полученными на других этнических группах, так как каждая популяция имеет свой специфический набор генотипов и аллелей. В связи с этим для установления генетических маркеров риска развития заболевания целесообразно исследовать отдельно каждую популяцию с учетом их генетических особенностей.

Так, например, в ряде обобщенных ассоциативных исследований был продемонстрирован различный риск развития рака у представителей разных рас и этнических групп, исследуемых по однонуклеотидным полиморфизмам (ОНП) — генов *TP53* rs1042522, *MDM2* rs2279744, *CDKN1A* rs1801270, *BCL-2* rs2279115, *TNFα* rs361525 [10–13].

Целью настоящей работы было исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов, участвующих в контроле клеточного цикла (*ATM* rs664677, *MDM2* rs2279744, *CDKN1A* rs1801270) и апоптоза (*BCL-2* rs2279115, *BAX* rs4645878, *TNFα* rs361525) с риском развития ЗНО у лиц различных этнических групп, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Характеристика исследуемых групп

Исследование проводилось у 915 жителей Южного Урала, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию в результате регламентных и аварийных сбросов жидких радиоактивных отходов в р. Теча ПО «Маяк» в начале 1950-х годов. Для всех обследованных лиц сотрудниками биофизической лаборатории ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России были рассчитаны индивидуальные накопленные дозы облучения красного костного мозга (ККМ) и мягких тканей с использованием дозиметрической системы TRDS (2016) [14].

Все лица, включенные в исследование, проходили обследование в клиническом отделении УНПЦ РМ ФМБА России в период с 2001 по 2021 годы, в ходе которой проводился добровольный забор биологического материала в банк тканей с целью последующего исследования. Все обследованные пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования, согласованное с этическим комитетом УНПЦ РМ ФМБА России.

Обследованные пациенты были разделены на две группы: облученные лица с онкологическими заболеваниями (основная группа) и облученные лица без онкологических заболеваний (группа сравнения). В каждой группе были выделены две этнические подгруппы: славяне, представленные в основном русскими, и тюрки, представленные татарами и башкирами, проживающими на территории Южного Урала. Характеристики обследованных лиц представлены в табл. 1.

В основную группу вошли 310 человек (славяне — 150, тюрки — 160), у которых были диагностированы солидные злокачественные новообразования различных локализаций. Структура заболеваемости солидными раками среди этнических групп представлена на рис. 1. Кумулятивные дозы облучения ККМ славян в основной группе находились в диапазоне от 0.7 до 2238.2 мГр (средняя доза облучения ККМ 380.6 ± 38.9 мГр). Средняя доза облучения мягких тканей составила 70.5 ± 10.1 мГр (диапазон от 0.1 до 740.8 мГр). Кумулятивные дозы облучения ККМ тюрков в основной группе находились в диапазоне от 0.9 до 3507.1 мГр (средняя — 655.1 ± 50.3 мГр). Средняя доза облучения мягких тканей составила 104.5 ± 8.5 мГр (диапазон от 22.9 до 577.8 мГр).

Группа сравнения включала 605 человек (славяне — 293, тюрки — 321), не имеющих онкологических заболеваний и проживающих в сходных социально-экономических условиях. Кумулятивные дозы облучения ККМ славян в группе сравнения находились в диапазоне от 0.7 до 2477.3 мГр (средняя 452.3 ± 32.6 мГр). Средняя доза облучения мягких тканей составила 59.8 ± 6.6 мГр (диа-

Таблица 1. Характеристики обследованных лиц
Table 1. Characteristics of individuals included in the study

Показатель		Основная группа		Группа сравнения	
		славяне	тюрки	славяне	тюрки
Объем выборки, N		150	160	293	312
Пол, N	мужчины/женщины	58/92	71/89	100/193	112/200
Возраст, лет ¹		76 ± 8 (55–95)	76 ± 7 (55–95)	74 ± 9 (57–98)	77 ± 7 (57–97)
		76 ± 8 (55–95)		76 ± 8 (57–98)	
Доза облучения ККМ, мГр ²		380.6 ± 38.9 (0.7–2238.2)	655.1 ± 50.3 (0.9–3507.1)	452.3 ± 32.6 (0.7–2477.3)	772.1 ± 39.5 (2.4–3 393.5)
Доза облучения мягких тканей, мГр ²		70.5 ± 10.1 (0.1–740.8)	104.5 ± 8.5 (22.9–577.8)	59.8 ± 6.6 (0.02–644.6)	109.4 ± 5.8 (73.2–550.5)

Примечания. ¹Данные представлены как $M \pm SD$ (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (min–max)).

²Данные представлены как $M \pm SE$ (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка (min–max)).

пазон от 0.02 до 644.6 мГр). Кумулятивные дозы облучения ККМ тюрков в группе сравнения находились в диапазоне от 2.4 до 3393.5 мГр (средняя 772.1 $\pm$ 39.5 мГр). Средняя доза облучения мягких тканей составила 109.4 $\pm$ 5.8 мГр (диапазон от 73.2–550.5 мГр).

По показателю среднего возраста все обследуемые группы были сопоставимы.

Данные о состоянии здоровья пациентов были получены из медико-биологической базы данных ФГБУН УНПЦ РМ и программного комплекса REGISTR [15].

Выделение ДНК и генотипирование

Для проведения генетического анализа использовали замороженные образцы крови пациентов из банка тканей ФГБУН УНПЦ РМ.

Геномную ДНК (гДНК) выделяли из цельной крови с использованием коммерческих наборов ExtractDNA Blood (Евроген, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию и чистоту гДНК измеряли с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США). Чистота гДНК определялась по соотношению поглощения на длинах волн 260 и 280 нм ($A_{260/280}$).

Выбор однонуклеотидных полиморфных вариантов генов-кандидатов для ассоциативного исследования определяли с учетом расположения полиморфного локуса в гене, а также с учетом наличия связи со злокачественными новообразованиями, на основе анализа баз данных HapMap (URL: hapmap.ncbi.nlm.nih.gov), NCBI (URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/), SNPedia (URL: https://snpedia.com/).

Нуклеотидные последовательности праймеров для каждого исследуемого полиморфного ло-

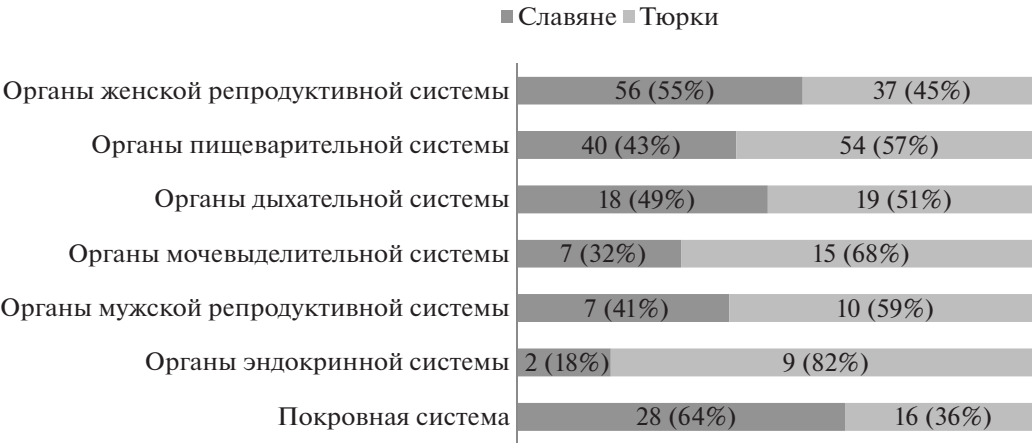


Рис. 1. Структура заболеваемости солидными раками у облученных лиц из различной этнической принадлежности.
Fig. 1. The structure of the incidence of solid cancers in exposed individuals from different ethnicity.

Таблица 2. Характеристика полиморфных участков
Table 2. Characteristics of SNPs

Ген	ОНП	Аллели	Позиция	Расположение
<i>ATM</i>	rs664677	C/T	chr11:108272455	Интронный вариант
<i>TP53</i>	rs1042522	G/C	chr17:7676154	Кодирующая область
<i>MDM2</i>	rs2279744	T/G	chr12:68808800	Интронный вариант
<i>CDKN1A</i>	rs1801270	C/A	chr6:36684194	Кодирующая область
<i>BAX</i>	rs4645878	T/C	chr19:48954681	Регуляторная область
<i>BCL-2</i>	rs2279115	C/A	chr18: 63319604	Регуляторная область
<i>TNFα</i>	rs361525	G/A	chr6: 31575324	Регуляторная область
<i>CASP3</i>	rs1045485	G/C	chr2:201284866	Миссенс вариант

куса: *ATM* (F): 5'-TCCACATAATGACAAATAAG-3', (R): 5'-ATGCCTGAAATCAAGTAA-3', *TP53* (F): 5'-TGTCCCAGAAATGCAAGAA-3', (R): 5'-CCCAG-GTCCAGATGAAG-3', *MDM2* (F): 5'-GTTGGACT-GGGGCTAG-3', (R): 5'-CGATCATCCGGACCTC-3', *CDKN1A* (F): 5'-CGCCATGTCAGAACCG-3', *BAX* (F): 5'-GCACTTGCTAATTCCTTCTG-3', (R): 5'-ACGTGACTGTCCAATGAG-3', *BCL-2* (F): 5'-TCT-GCTATTCAAAGTCTGA-3', (R): 5'-CCTACAA-GCTCTGTATTTAC-3', *TNF α* (F): 5'-CCTACACA-CAAATCAGTCA-3', (R): 5'-CAAGCATCAAGGA-TACCC-3'. В табл. 2 представлена характеристика полиморфных участков исследуемых генов.

Амплификация и детекция результатов проводилась методом ПЦР “в реальном времени” на приборе StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием коммерческих наборов для генотипирования полиморфных маркеров (“Тест-ген”, Россия). Результаты генотипирования визуализировались в виде трехкластерного графика аллельной дискриминации в программном обеспечении StepOne Software (Applied Biosystems, США).

Статистический анализ

Оценка отклонения распределения частот генотипов исследованных полиморфизмов от ожидаемого равновесного распределения по закону Харди-Вайнберга проводилась с использованием критерия χ^2 в онлайн-калькуляторе Gene Calc (<https://gene-calc.pl/hardy-weinberg-page>). Анализ различий в частотах генотипов между группами проводили с использованием онлайн-калькулятора Medstatistic (<https://www.medstatistic.ru/calculators/calchit.html>). В качестве критериев межгруппового различия использовали χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Связь между факторным и результативным признаками считалась статистически значимой при $p < 0.05$. Расчет отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (95%-ный ДИ) приводили с применением онлайн-ресурса SNPStats

(<https://www.snpsstats.net/start.htm>). Ассоциация считалась статистически значимой при уровне значимости менее 1% ($p < 0.01$).

Анализ межгенных взаимодействий и дозы облучения проводили методом многофакторного снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR), реализованным в программном пакете MDR v 3.0.2. [16]. Оптимальной считали модель с согласованностью перекрестной проверки (Cross Validation Consistency) не менее девяти из 10 и точностью предсказания (Testing Balanced Accuracy) не менее 55%. Значение p было установлено с помощью теста 1000-кратной перестановки (Permutation testing). Статистически значимыми считались различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфным локусам генов, участвующих в контроле клеточного цикла (*ATM* rs664677, *TP53* rs1042522, *MDM2* rs2279744, *CDKN1A* rs1801270) и апоптоза (*BCL-2* rs2279115, *BAX* rs4645878, *TNF α* rs361525) в обследуемых группах, представлено в табл. 3.

Частоты генотипов по полиморфным локусам rs664677 гена *ATM*, rs1042522 гена *TP53*, rs361525 гена *TNF α* во всех обследуемых группах соответствовали ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга. При этом у славян в группе сравнения распределение генотипов по полиморфным участкам rs2279744 гена *MDM2*, rs1801270 гена *CDKN1A*, rs4645878 гена *BAX*, а также у тюрков из группы сравнения по полиморфным локусам rs4645878 гена *BAX*, rs2279115 гена *BCL-2* и rs1045485 гена *CASP3* у тюрков из основной группы не соответствовало ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга. Для оценки причины нарушения равновесия Харди-Вайнберга было рассчитано значение индекса Fis. Для всех выявленных случаев значение Fis было положительным, что может

Таблица 3. Частотное (%) распределение аллелей и генотипов по полиморфным локусам генов апоптоза и клеточного цикла в исследуемых группах**Table 3.** Frequency (%) distribution of alleles and genotypes by polymorphic loci of apoptosis and cell cycle genes in the studied groups

Группа	Частота генотипов, <i>n</i> (%)			Частота аллелей, <i>n</i> (%)		pH–W
Славяне	ATM rs664677					
	C/C	C/T	T/T	C	T	
Группа сравнения (286)	76 (26.57)	129 (45.10)	81 (28.32)	281 (49.13)	291 (50.87)	0.26
Основная группа (147)	34 (23.13)	64 (43.54)	49 (33.33)	132 (44.90)	162 (55.10)	0.35
χ^2, p	$\chi^2 = 1.32, p = 0.52$			$\chi^2 = 1.23, p = 0.27$		
Тюрки	C/C	C/T	T/T	C	T	
Группа сравнения (296)	70 (23.65)	152 (51.35)	74 (25.00)	292 (49.32)	300 (50.68)	0.89
Основная группа (160)	36 (22.50)	69 (43.13)	55 (34.37)	141 (44.06)	179 (55.94)	0.28
χ^2, p	$\chi^2 = 4.74, p = 0.09$			$\chi^2 = 2.10, p = 0.15$		
Славяне	MDM2 rs2279744					
	A/A	A/C	C/C	A	C	
Группа сравнения (188)	83 (44.15)	71 (37.77)	34 (18.08)	237 (63.03)	139 (36.97)	0.03
Основная группа (78)	26 (33.33)	37 (47.44)	15 (19.23)	89 (57.05)	67 (42.95)	0.96
χ^2, p	$\chi^2 = 2.88, p = 0.24$			$\chi^2 = 1.42, p = 0.23$		
Тюрки	A/A	A/C	C/C	A	C	
Группа сравнения (157)	60 (38.22)	64 (40.76)	33 (21.02)	184 (58.60)	130 (41.40)	0.13
Основная группа (81)	17 (21.25)	41 (51.25)	22 (27.50)	75 (46.88)	85 (53.12)	0.97
χ^2, p	$\chi^2 = 6.97, p = 0.03$			$\chi^2 = 5.41, p = 0.02$		
Славяне	BCL-2 rs2279115					
	A/A	C/A	C/C	C	A	
Группа сравнения (277)	112 (40.43)	122 (44.04)	43 (15.53)	208 (37.55)	346 (62.45)	0.60
Основная группа (142)	46 (32.39)	68 (47.89)	28 (19.72)	124 (43.66)	160 (56.34)	0.95
χ^2, p	$\chi^2 = 2.89, p = 0.24$			$\chi^2 = 2.67, p = 0.10$		
Тюрки	A/A	C/A	C/C	C	A	
Группа сравнения (286)	121 (42.31)	108 (37.76)	57 (19.93)	222 (38.81)	350 (61.19)	0.002
Основная группа (155)	51 (32.90)	76 (49.03)	28 (18.07)	104 (36.88)	178 (63.12)	0.99
χ^2, p	$\chi^2 = 5.99, p = 0.06$			$\chi^2 = 0.22, p = 0.64$		
Славяне	TP53 rs1042522					
	Arg/Arg	Pro/Arg	Pro/Pro	Pro	Arg	
Группа сравнения (260)	131 (50.38)	108 (41.54)	21 (8.08)	150 (28.85)	370 (71.15)	0.98
Основная группа (147)	76 (51.70)	58 (39.46)	13 (8.84)	84 (28.57)	210 (71.43)	0.92
χ^2, p	$\chi^2 = 0.20, p = 0.91$			$\chi^2 = 0.07, p = 0.99$		
Тюрки	Arg/Arg	Pro/Arg	Pro/Pro	Pro	Arg	
Группа сравнения (255)	134 (52.55)	102 (40.00)	19 (7.45)	120 (24.49)	370 (75.51)	0.99
Основная группа (157)	80 (50.96)	68 (43.31)	9 (5.73)	86 (27.39)	228 (72.61)	0.53
χ^2, p	$\chi^2 = 0.73, p = 0.69$			$\chi^2 = 0.70, p = 0.40$		
Славяне	CDKN1A rs1801270					
	C/C	C/A	A/A	C	A	

Таблица 3. Окончание

Группа	Частота генотипов, <i>n</i> (%)			Частота аллелей, <i>n</i> (%)		pH–W
Группа сравнения (253)	206 (81.42)	36 (14.23)	11 (4.35)	448 (88.54)	58 (11.46)	0.00001
Основная группа (138)	117 (84.78)	20 (14.49)	1 (0.72)	254 (92.03)	22 (7.97)	0.98
χ^2, p	$\chi^2 = 3.95, p = 0.14$			$\chi^2 = 2.01, p = 0.16$		
Тюрки	C/C	C/A	A/A	C	A	
Группа сравнения (245)	148 (60.41)	87 (35.51)	10 (4.08)	383 (78.60)	107 (21.40)	0.82
Основная группа (148)	109 (73.65)	34 (22.97)	5 (3.38)	252 (85.14)	44 (14.86)	0.53
χ^2, p	$\chi^2 = 7.30, p = 0.03$			$\chi^2 = 5.34, p = 0.02$		
Славяне	BAX rs4645878					
	C/C	T/C	T/T	T	C	
Группа сравнения (281)	240 (85.41)	36 (12.81)	5 (1.78)	46 (8.19)	516 (91.81)	0.05
Основная группа (146)	122 (83.56)	24 (16.44)	0 (0)	24 (8.22)	268 (91.78)	0.56
χ^2, p	$\chi^2 = 3.54, p = 0.17$			$\chi^2 = 0.13, p = 0.91$		
Тюрки	C/C	T/C	T/T	T	C	
Группа сравнения (286)	255 (89.16)	26 (9.09)	5 (1.75)	36 (6.29)	536 (93.71)	0.0005
Основная группа (159)	148 (93.08)	10 (6.29)	1 (0.63)	12 (3.79)	305 (96.21)	0.24
χ^2, p	$\chi^2 = 2.11, p = 0.35$			$\chi^2 = 2.05, p = 0.15$		
Славяне	TNFα rs361525					
	G/G	G/A	A/A	G	A	
Группа сравнения (214)	199 (92.99)	15 (7.01)	0 (0)	413 (96.50)	15 (3.50)	0.87
Основная группа (146)	134 (91.78)	12 (8.22)	0 (0)	280 (95.89)	12 (4.11)	0.87
χ^2, p	$\chi^2 = 0.05, p = 0.82$			$\chi^2 = 0.05, p = 0.83$		
Тюрки	G/G	G/A	A/A	G	A	
Группа сравнения (262)	220 (83.97)	41 (15.65)	1 (0.38)	481 (91.79)	43 (8.21)	0.82
Основная группа (156)	117 (75.00)	37 (23.72)	2 (1.28)	271 (86.86)	41 (13.14)	0.88
χ^2, p	$\chi^2 = 5.49, p = 0.07$			$\chi^2 = 4.73, p = 0.03$		
Славяне	CASP8 rs1045485					
	C/C	C/G	G/G	C	G	
Группа сравнения (153)	4 (2.61)	39 (25.49)	110 (71.90)	47 (15.36)	259 (84.64)	0.97
Основная группа (120)	2 (1.67)	18 (15.00)	100 (83.33)	22 (9.17)	218 (90.83)	0.55
χ^2, p	$\chi^2 = 4.96, p = 0.08$			$\chi^2 = 4.13, p = 0.04$		
Тюрки	C/C	C/G	G/G	C	G	
Группа сравнения (155)	0 (0)	27 (17.42)	128 (82.58)	27 (8.71)	283 (91.29)	0.49
Основная группа (134)	4 (2.99)	17 (12.69)	113 (84.33)	25 (9.33)	243 (90.67)	0.015
χ^2, p	$\chi^2 = 5.71, p = 0.06$			$\chi^2 = 0.01, p = 0.91$		

Примечание. *p* – уровень значимости при сравнении аллелей и генотипов основной группы и группы сравнения; pH–W – уровень значимости для равновесного распределения по закону Харди–Вайнберга.

свидетельствовать о дефиците гетерозигот в исследуемой популяции.

При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в обследованных группах облученных лиц с ЗНО и не имеющих ЗНО были выявлены

следующие различия: в группе тюрков распределения аллелей и генотипов отличалось по полиморфным локусам rs227944 гена *MDM2* (для аллелей $\chi^2 = 5.41, p = 0.02$; для генотипов $\chi^2 = 6.97, p = 0.03$), rs1801270 гена *CDKN1A* (для аллелей

Таблица 4. Связь ОНП генов контроля клеточного цикла с риском развития рака в исследуемых группах
Table 4. Association of SNPs of cell cycle control genes with the risk of developing cancer in the studied groups

Ген ОНП	Модель	Генотип	Группа сравнения	Основная группа	ОШ (95%-ный ДИ)	<i>p</i> -value
Славяне						
CASP8 rs1045485	Доминантная	G/G	124 (27.2%)	87 (34.5%)	1.00	0.024
		C/G–C/C	332 (72.8%)	165 (65.5%)	0.51 (0.28–0.93)	
	Рецессивная	G/G–C/G	149 (97.4%)	118 (98.3%)	1.00	0.59
		C/C	4 (2.6%)	2 (1.7%)	0.63 (0.11–3.51)	
Тюрки						
MDM2 rs2279744	Доминантная	A/A	60 (38.2%)	17 (21.2%)	1.00	0.007
		A/C–C/C	97 (61.8%)	63 (78.8%)	2.29 (1.23–4.28)	
	Рецессивная	A/A–A/C	124 (79%)	58 (72.5%)	1.00	0.27
		C/C	33 (21%)	22 (27.5%)	1.43 (0.76–2.66)	
CDKN1A rs1801270	Доминантная	C/C	148 (60.4%)	109 (73.7%)	1.00	0.011
		C/A–A/A	97 (39.6%)	39 (26.4%)	0.55 (0.35–0.85)	
	Рецессивная	C/C–C/A	235 (95.9%)	143 (96.6%)	1.00	0.72
		A/A	10 (4.1%)	5 (3.4%)	0.82 (0.28–2.45)	
TNFα rs361525	Доминантная	G/G	220 (84%)	117 (75%)	1.00	0.026
		G/A–A/A	42 (16%)	39 (25%)	1.75 (1.07–2.85)	
	Рецессивная	G/G–G/A	261 (99.6%)	154 (98.7%)	1.00	0.3
		A/A	1 (0.4%)	2 (1.3%)	3.39 (0.30–37.69)	

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал; *p*-value – уровень значимости.

$\chi^2 = 5.34$, $p = 0.02$; для генотипов $\chi^2 = 7.3$, $p = 0.03$), rs361525 гена *TNFα* (для аллелей $\chi^2 = 4.73$, $p = 0.04$); в группе славян различие в распределении аллелей было зарегистрировано только для полиморфизма rs1045485 гена *CASP8*. Для выявленных полиморфных участков было проведено исследование связи с риском развития рака на основе доминантной и рецессивной моделей. Результаты представлены в табл. 4.

В результате анализа связи выявленных полиморфизмов с риском развития ЗНО в группе облученных лиц славянской этнической принадлежности в соответствии с доминантой моделью аллель rs1045485*С гена *CASP8* ассоциирован с пониженным риском развития ЗНО на уровне тенденции (ОШ = 0.51; 95%-ный ДИ 0.28–0.93; $p = 0.02$). В группе облученных лиц тюркской этнической принадлежности также в соответствии с доминантой моделью установлено, что аллель rs2279744*С гена *MDM2* статистически значимо ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО (ОШ = 2.29; 95%-ный ДИ 1.23–4.28; $p = 0.007$), а аллель rs1801270*А гена *CDKN1A* статистически значимо ассоциирован с пониженным риском развития ЗНО (ОШ = 0.55; 95%-ный ДИ 0.35–0.85; $p = 0.01$), кроме того на уровне тенденции аллель rs361525*А гена *TNFα* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО (ОШ = 1.75; 95%-ный ДИ 1.07–2.85; $p = 0.03$).

С помощью метода MDR были выявлены оптимальные модели межгенных взаимодействий и дозы облучения для предсказания риска развития ЗНО. Для этого все обследованные люди были распределены на две дозовые подгруппы: до 100 мГр и более 100 мГр.

В табл. 5 представлены статистически значимые модели межгенных взаимодействий и факторов дозы облучения мягких тканей и ККМ у тюрков. В таблицу не включены результаты анализа выборки славян, так как для них не было получено статистически значимых результатов.

При анализе взаимодействия полиморфизмов и фактора дозы облучения мягких тканей статистически значимыми были три модели, демонстрирующие 10 из 10 непротиворечивых перекрестных проверок: однофакторная модель *MDM2* rs2279744 (с точностью 62%, $p = 0.001$), двухфакторная *CDKN1A* rs1801270, *MDM2* rs2279744 (с точностью 64%, $p = 0.005$) и трехфакторная *CDKN1A* rs1801270, *MDM2* rs2279744, доза облучения мягких тканей (с точностью 63%, $p = 0.009$). Для трехфакторной модели ОШ составил 4.4; 95%-ный ДИ – 2.36–8.21. Не было выявлено статистически значимой модели, в которой участвовала доза облучения ККМ.

Для оценки вклада каждого отдельного фактора, а также взаимодействия пар факторов был построен граф взаимодействия выявленных поли-

Таблица 5. Модели межгенных взаимодействия и дозы облучения для предсказания риска развития ЗНО у лиц тюркской этнической принадлежности**Table 5.** Models of intergenic interactions and radiation doses for predicting the risk of developing malignant neoplasms in people of Turkic ethnicity

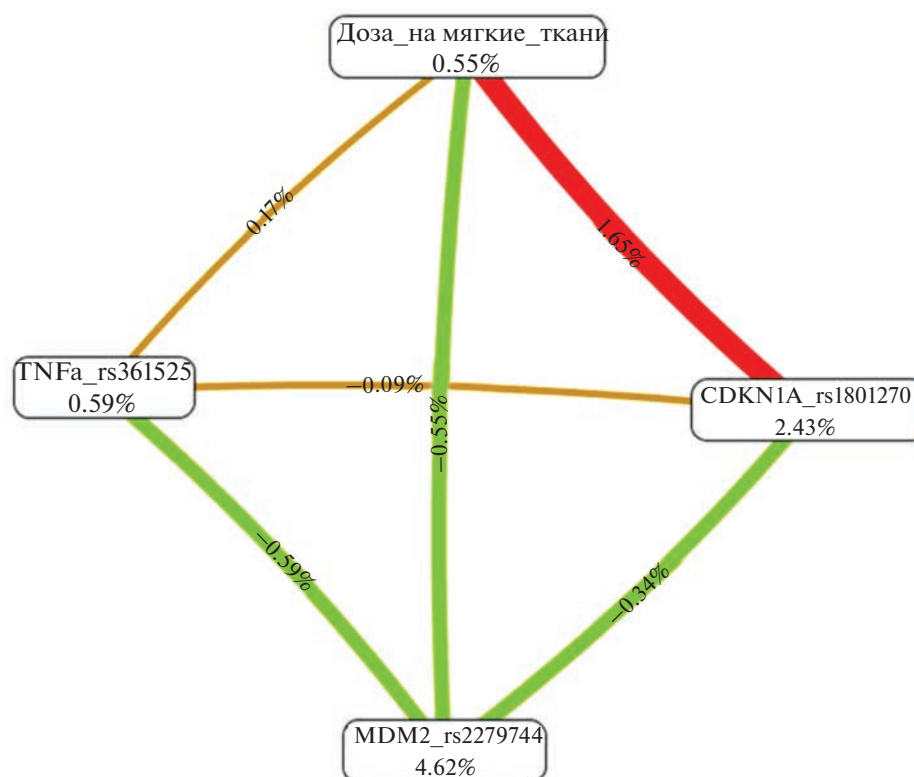
Модель	Точность предсказания	Согласованность перекрестной проверки	<i>p</i>	ОШ (95%-ный ДИ)
<i>MDM2</i> rs2279744	0.624	10/10	0.001	3.07 (1.60–5.89)
<i>CDKN1A</i> rs1801270, <i>MDM2</i> rs2279744	0.635	10/10	0.005	3.59 (1.96–6.58)
<i>CDKN1A</i> rs1801270, <i>MDM2</i> rs2279744, доза облучения МТ	0.626	10/10	0.009	4.40 (2.36–8.21)
<i>TNFA</i> rs361525, <i>CDKN1A</i> rs1801270, <i>MDM2</i> rs2279744, доза облучения МТ	0.581	10/10	0.066	4.93 (2.65–9.18)
<i>TNFA</i> rs361525, <i>CDKN1A</i> rs1801270, <i>MDM2</i> rs2279744, доза облучения ККМ	0.563	10/10	0.13	4.74 (2.55–8.83)

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал; *p* – уровень значимости.

морфизмов с дозой облучения мягких тканей (рис. 2).

Согласно графу, из четырех анализируемых факторов наибольшей предсказательной способностью обладает полиморфизм rs2279744 гена

MDM2 – 4.62%, который включен во все статистически значимые модели (рис. 2). Информационный вклад двухфакторной модели *CDKN1A* rs1801270 и *MDM2* rs2279744 составляет 6.71%. Наибольшим информационным вкладом облада-

**Рис. 2.** Граф взаимодействия полиморфизмов с дозой облучения мягких тканей. Цветовое обозначение показывает на-
правленность межфакторных взаимодействий: красный – синергизм, желтый – независимое влияние; зеленый – ан-
тагонизм.**Fig. 2.** Graph of the interaction of polymorphisms with soft tissue radiation dose. The color designation shows the direction of
interfactorial interactions: red – synergism, yellow – independent influence; green – antagonism.

ет трехфакторная модель *CDKN1A* rs1801270, *MDM2* rs2279744, доза на мягкие ткани — 8.36%, при этом наблюдается выраженный синергический эффект между полиморфизмом rs1801270 гена *CDKN1A* и дозой облучения мягких тканей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено, что аллель rs2279744*С гена *MDM2* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО у облученных лиц тюркской этнической принадлежности.

Согласно данным ClinVar, полиморфизм rs2279744 гена *MDM2* ассоциирован с образованием как наследственного, так и спорадического рака [17], также показано, что аллель rs2279744*G (rs2279744*С) влияет на возраст возникновения опухоли у лиц, имеющих мутации в гене *Trp53* зародышевой линии, при этом эффект может усиливаться аллелем 72Arg по полиморфному участку rs1042522 гена *Trp53* [18]. Кроме того, данный полиморфизм встречается с частотой, зависящей от демографического анамнеза и оказывает важное дифференциальное влияние на активность белков mdm2 и p53, изменяет риск развития нескольких видов рака, таких как саркома мягких тканей, инвазивная протоковая карцинома молочной железы, колоректальный рак [19, 20], рак желудка и рак печени [21, 22], а также рак легкого среди азиатских популяций [23].

Полиморфный участок rs2279744 гена *MDM2* находится в интронной области. Из литературных данных известно, что наибольшее количество полиморфных локусов, связанных с заболеваниями, располагаются именно в некодирующих участках генома — интронах, 5'-UTR и 3'-UTR регионах, межгенных областях. Это связано с тем, что данные регионы выполняют регуляторные функции и могут влиять на транскрипционную активность генов [24, 25].

Белок mdm2 представляет собой убиквитинлигазу и играет критическую роль в регуляции активности белка p53, который в свою очередь является центральным супрессором опухолей и принимает активное участие в запуске защитных механизмов клетки при радиационно-индуцированных повреждениях. Белок p53 в ответ на повреждение ДНК инициирует транскрипцию генов, ответственных за остановку клеточного цикла и апоптоз, при этом сам регулируется белком mdm2, который связывается с ним и блокирует его функцию активации транскрипции, путем запуска деградации p53 в протеосомах [26]. Между геном *MDM2* и белком p53 создается ауторегуляторная петля, поддерживающая оба белка на определенном уровне. Стрессовые реакции нарушают эту петлю обратной связи, что приводит к

инициации p53-зависимого апоптоза. Одним из вероятных механизмов влияния полиморфизма rs2279744 на риск возникновения рака является то, что, находясь в интронной области промотора — энхансоре гена *MDM2* он увеличивает аффинность активатора транскрипции Sp1, что приводит к более высоким уровням РНК и соответственно белка mdm2 и последующему ослаблению пути p53 [27].

Также в нашем исследовании было установлено, что аллель rs1801270*А гена *CDKN1A* ассоциирован с пониженным риском развития ЗНО у облученных лиц тюркской этнической принадлежности.

Литературные данные о связи ОНП rs1801270 гена *CDKN1A* достаточно противоречивы. Однако результаты, полученные в нашей работе, согласуются с рядом исследований, в которых аллель rs1801270*А оказывал протективный эффект в азиатских и европейских популяциях в отношении риска развития рака пищевода, а также рака шейки матки [28–30]. В этих исследованиях было установлено, что генотип АА и аллель А чаще встречаются у контрольной группы без рака и, по-видимому, обладают значительным защитным эффектом. В настоящей работе мы также наблюдали более низкую распространенность аллеля rs1801270*А в группе облученных лиц с онкологическими заболеваниями по сравнению с группой облученных без ЗНО, что может указывать на потенциальный защитный эффект полиморфизма rs1801270 гена *CDKN1A*.

Ген *CDKN1A*, активируемый белком p53, является еще одним важным звеном в защите клеток от повреждений. Продукт гена белок p21 связывается с комплексами циклин-CDK, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G₁. Транскрипция p21 частично регулируется p53, который связывается с промотором p21 и индуцирует его экспрессию [21]. Полиморфизм rs1801270 располагается в высококонсервативной области гена *CDKN1A* и приводит к замене аминокислоты серина на аргенин, что может влиять на функциональность данного белка, однако молекулярный механизм, лежащий в основе возможного защитного действия полиморфного аллеля rs1801270*А гена *CDKN1A* при раке, на данный момент неясен [32].

Несомненно, наличие рискованных генотипов в сочетании с действием такого канцерогенного фактора как хроническое радиационное воздействие может модифицировать риск развития ЗНО, о чем свидетельствуют результаты анализа межгенных взаимодействий и дозы облучения. Нами было установлено, что трехфакторная модель, включающая полиморфизмы rs1801270 гена *CDKN1A*, rs2279744 гена *MDM2* и дозу облучения мягких тканей демонстрирует высокую точность

и согласованность перекрестных проверок, что указывает на роль данных факторов в риске развития ЗНО у тюрков (OR — 4.40; 95%-ный ДИ 2.36–8.21), при этом наибольший вклад вносит полиморфизм rs2279744 гена *MDM2*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования связь однонуклеотидных полиморфизмов генов контроля апоптоза и клеточного цикла с риском развития злокачественных новообразований у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию было установлено, что аллель rs2279744*С гена *MDM2* ассоциирован с повышенным риском развития ЗНО, а аллель rs1801270*А гена *CDKN1A* является протективным в отношении риска развития ЗНО у облученных лиц из тюркской этнической группы. При этом совместное влияние данных полиморфизмов и дозы облучения мягких тканей статистически значимо модифицирует риск развития ЗНО у хронически облученных лиц из тюркской этнической группы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа проведена при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России (Государственный контракт № 27.501.21.2 от 11 июня 2021 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 2012. 100 с.
2. Davis F.G., Yu K.L., Preston D. et al. Solid Cancer Incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956–2007 // Radiat. Res. 2015. V. 184. № 1. P. 56–65. <https://doi.org/10.1667/RR14023>
3. Krestinina L.Y., Kharyuzov Y.E., Epifanova S.B. et al. Cancer Incidence after In Utero Exposure to Ionizing Radiation in Techa River Residents // Radiat. Res. 2017. V. 188. № 3. P. 314–324. <https://doi.org/10.1667/RR14695.1>
4. Schonfeld S.J., Krestinina L.Y., Epifanova S., Degteva M.O., Akleyev A.V., Preston D.L. Solid cancer mortality in the Techa river cohort (1950–2007) // Radiat Res. 2013. V. 179. № 2. P. 183–189. <https://doi.org/10.1667/RR2932.1>
5. Bouffler S.D. Evidence for variation in human radiosensitivity and its potential impact on radiological protection // Ann. ICRP. 2016. V. 45. № 1. P. 280–289. <https://doi.org/10.1177/0146645315623158>
6. Barnett G.C., West C.M., Coles C.E. et al. Standardized total average toxicity score: a scale- and grade-independent measure of late radiotherapy toxicity to facilitate pooling from different studies // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. V. 82. № 3. P. 1065–1074. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.015>
7. HPA. Human Radiosensitivity. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE–21. London: Health Protection Agency, 2013.
8. Best T., Li D., Skol A.D. et al. Variants at 6q21 implicate PRDM1 in the etiology of therapy-induced second malignancies after Hodgkin's lymphoma // Nat. Med. 2011. V. 17. № 8. P. 941–943. <https://doi.org/10.1038/nm.2407>
9. Papadakis E., Soultzis N., Spandidos D. Association of p53 codon 72 polymorphism with advanced lung cancer: the Arg allele is preferentially retained in tumours arising in Arg/Pro germline heterozygotes // Br. J. Cancer. 2002. V. 87. P. 1013–1018. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600595>
10. Chen R., Liu S., Ye H. et al. Association of p53 rs1042522, MDM2 rs2279744 and p21 rs1801270 polymorphisms with retinoblastoma risk and invasion in a Chinese population // Sci. Rep. 2015. V. 5. P. 13300. <https://doi.org/10.1038/srep13300>
11. Gao J., Kang A.J., Lin S. et al. Association between MDM2 rs 2279744 polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis based on 9,788 cases and 11,195 controls // Ther. Clin. Risk. Manag. 2014. V. 10. P. 269–277. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S60680>
12. Yao Z., Yang B., Liu Z. et al. Genetic polymorphisms of Bcl-2 promoter in cancer susceptibility and prognosis: a meta-analysis // Oncotarget. 2017. V. 8. № 15. P. 25270–25278.
13. Xu T., Kong Z., Zhao H. Relationship Between Tumor Necrosis Factor- α rs361525 Polymorphism and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 469. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00469>
14. Деетева М.О., Ханье Б.А., Толстых Е.И. и др. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 46–53. [Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I. et al. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River // Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. V. 64. № 3. P. 46–53. (In Russ.)]
15. Старцев Н.В., Шишкина Е.А., Блинова Е.А., Аклеев А.В. Справочно-информационный комплекс REGISTR Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 46–53. [Starcev N.V., Shishkina E.A., Blinova E.A., Akleev A.V. Spravochno-informacionnyj kompleks REGISTR Ural'skogo nauchno-prakticheskogo centra radiacionnoj mediciny FMBA Rossii // Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'. 2022. V. 67. № 1. P. 46–53. (In Russ.)]
16. Hahn L.W., Ritchie M.D., Moore J.H. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions // Bioinformatics. 2003. V. 19. № 3. P. 376–382. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btf869>
17. Bond G.L., Hu W., Bond E.E. et al. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans // Cell. 2004. V. 119. № 5. P. 591–602. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.11.022>

18. Bougeard G., Baert-Desurmont S., Tournier I. et al. Impact of the MDM2 SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphism on age of tumour onset in Li-Fraumeni syndrome // *J. Med. Genet.* 2006. V. 43. № 6. P. 531–533. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.037952>
19. Bond G.L., Hirshfield K.M., Kirchhoff T. et al. MDM2 SNP309 accelerates tumor formation in a gender-specific and hormone-dependent manner // *Cancer Res.* 2006. V. 66. № 10. P. 5104–5110. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0180>
20. Bond G.L., Menin C., Bertorelle R. et al. MDM2 SNP309 accelerates colorectal tumour formation in women // *J. Med. Genet.* 2006. V. 43. № 12. P. 950–952. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.043539>
21. Ma Y., Bian J., Cao H. MDM2 SNP309 rs2279744 polymorphism and gastric cancer risk: a meta-analysis // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 2. P. e56918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056918>
22. Ma H.B., Huang T., Han F., Chen W.Y. Association between MDM2 promoter SNP309 T/G polymorphism and liver cancer risk – a meta-analysis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012. V. 13. № 6. P. 2841–2846. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.6.2841>
23. He W., Long J., Xian L., et al. MDM2 SNP309 polymorphism is associated with lung cancer risk in women: A meta-analysis using METAGEN // *Exp. Ther. Med.* 2012. V. 4. № 4. P. 569–576. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.640>
24. Игнатьева Е.В., Матросова Е.А. Геномная изменчивость в регуляторных районах генов, ассоциированная с заболеваниями человека: механизмы влияния на транскрипцию генов и полногеномные информационные ресурсы, обеспечивающие исследование этих механизмов // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2021. 25. № 1. С. 18–29. [Ignatieva E.V., Matrosova E.A. Disease-associated genetic variants in the regulatory regions of human genes: mechanisms of action on transcription and genomic resources for dissecting these mechanisms // *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2021. V. 25. № 1. P. 18–29. (In Russ.)]
25. Maurano M.T., Humbert R., Rynes E. et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA // *Science.* 2012. V. 337. № 6099. P. 1190–1195. <https://doi.org/10.1126/science.1222794>
26. Bond G.L., Hu W., Levine A.J. MDM2 is a central node in the p53 pathway: 12 years and counting // *Curr. Cancer Drug. Targets.* 2005. V. 5. № 1. P. 3–8. <https://doi.org/10.2174/1568009053332627>
27. Atwal G. S., Bond G. L., Metsuyanin S. et al. Haplotype structure and selection of the MDM2 oncogene in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. № 11. P. 4524–4529. <https://doi.org/10.1073/pnas.061099810>
28. Zheng L., Tang W., Shi Y. et al. p21 rs3176352 G > C and p73 rs1801173 C > T polymorphisms are associated with an increased risk of esophageal cancer in a Chinese population // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 5. P. e96958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096958>
29. Wang N., Wang S., Zhang Q. et al. Association of p21 SNPs and risk of cervical cancer among Chinese women // *BMC Cancer.* 2012. V. 12. P. 589. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-589>
30. Vargas-Torres S.L., Portari E.A., Silva A.L. et al. Roles of CDKN1A gene polymorphisms (rs1801270 and rs1059234) in the development of cervical neoplasia // *Tumour Biol.* 2016. V. 37. № 8. P. 10469–10478. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4850-3>
31. Morgan D. *The Cell Cycle: Principles of Control.* London: New Science Press, 2007. V. 80. № 3. P. 141–142.
32. Barbieri R.B., Bufalo N.E., Secolin R. et al. Polymorphisms of cell cycle control genes influence the development of sporadic medullary thyroid carcinoma // *Eur. J. Endocrinol.* 2014. V. 171. № 6. P. 761–767. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0461>

Association Between Single Nucleotide Polymorphisms of Apoptosis and Cell Cycle Control Genes and the Risk of Cancer Development in Chronically Exposed Persons

E. A. Blinova^{a,b,#}, M. A. Yanishevskaya^a, A. V. Korechenkova^a, and A.V. Akleyev^{a,b}

^aUrals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

^bChelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

[#]e-mail: blinova@urcrm.ru

The objective of the paper was to study the association between single nucleotide polymorphisms of genes involved in the cell cycle control (*ATM* rs664677, *MDM2* rs2279744, *CDKN1A* rs1801270) and apoptosis (*BCL-2* rs2279115, *BAX* rs4645878, *TNFA* rs361525) and the risk of solid cancer development in persons of different ethnicity exposed to chronic radiation. The study included 915 residents of the Techa riverside settlements belonging to two ethnic groups (Slavs and Turks) who were affected by chronic low dose rate exposure in the low to and medium dose range. 310 persons out of them had solid cancers. Genotyping of polymorphic regions of genes regulating cell cycle and apoptosis was performed by real-time PCR method. The study showed that the rs2279744*C allele of the MDM2 gene was associated with an increased risk of cancer development (OR = 2.29; 95% CI 1.23–4.28; $p = 0.007$), while the rs1801270*A allele of the CDKN1A gene showed a protective effect against cancer development (OR = 0.55; 95% CI 0.35–0.85; $p = 0.01$) in exposed individuals of the Turkic ethnic group. The combined effect of the identified polymorphisms and soft tissue exposure dose statistically significantly modifies the risk of cancer development in chronically exposed persons of the Turkic ethnic group, with the greatest contribution being made by the carriage of the rs2279744*C allele of the MDM2 gene.

Keywords: carcinogenic effects, chronic exposure, single nucleotide polymorphisms, cancer risk

РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

УДК [57 + 61]::616-006.6:618.19:615.84:615.832:57.085.23:539.1.047

ВЫСОКАЯ ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛЕТОК MDA-MB-231 КАК ПРЕДПОСЫЛКА ДЛЯ ТЕРМОРАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© 2023 г. А. О. Якимова^{1,*}, А. Е. Кабаков¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, Обнинск, Россия

*e-mail: anna.prosovskaya@gmail.com

Поступила в редакцию 01.02.2022 г.

После доработки 27.10.2022 г.

Принята к публикации 09.11.2022 г.

Работа посвящена анализу термочувствительности и эффективности термосенсибилизации к воздействию γ -излучения трех клеточных линий рака молочной железы различных молекулярных подтипов. Установлено, что клетки исследуемых линий отличаются по чувствительности к гипертермии и, как следствие, по эффективности терморадисенсибилизации, что поднимает вопрос о поиске критериев оценки целесообразности применения гипертермии в каждом конкретном случае. Показано, что такими критериями могут служить уровень индукции экспрессии гена *HSP70* в ответ на гипертермию и уровень геномной нестабильности клеток. Установлено, что эффективность терморадисенсибилизации существенно выше у клеток линии MDA-MB-231 по сравнению с клетками других исследованных линий. Полученные данные позволяют предполагать, что применение гипертермии в качестве сенсibiliзирующего к радиотерапии воздействия может быть особенно перспективно при лечении трижды негативного рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, гипертермия, γ -излучение, терморадисенсибилизация, экспрессия *HSP70*, белки теплового шока, геномная нестабильность

DOI: 10.31857/S0869803123010113, **EDN:** JYVZVE

Рак молочной железы (PMЖ) является социально значимой проблемой, занимая первое место среди онкологических заболеваний у женщин в России [1]. Согласно одной из существующих классификаций, актуальных в настоящее время, по экспрессии рецепторов к эстрогену (ER), прогестерону (PR) и одному из рецепторов к эпидермальному фактору роста (HER-2) выделяют различные молекулярные подтипы PMЖ, среди которых наиболее распространены: люминальный тип A (ER⁺/PR⁺/HER-2⁻), люминальный тип B (ER⁺/PR⁺ либо PR⁻/HER-2⁺), HER-2 обогащенный (ER⁻/PR⁻/HER-2⁺) и трижды-негативный PMЖ (ER⁻/PR⁻/HER-2⁻), причем именно трижды негативный рак молочной железы (ТН-PMЖ), названный так из-за отсутствия на поверхности клеток трех рецепторов – ER, PR и HER2 – является самым неблагоприятным вариантом для пациента [2, 3]. В связи с этим актуальной задачей является поиск подходов для сенсibiliзации клеток PMЖ к различным терапевтическим воздействиям, включая химио- и радиотерапию, что особенно важно в случае ТН-PMЖ, который ха-

рактеризуется высокой агрессивностью на фоне низкой чувствительности к различным вариантам терапии, включая таргетную иммунотерапию.

Одним из самых перспективных подходов для сенсibiliзации опухолевых клеток к химио- и радиотерапии считается гипертермия [4, 5]. Примечательно, что усиление эффектов химио- и радиотерапии в этом случае обусловлено действием нескольких механизмов, среди которых особое место занимает протеотоксический стресс и так называемый “Heat Shock Response” – индуцированный прогревом специфический стресс-ответ. Под действием повышенной температуры в клетке денатурирует и агрегирует множество термочувствительных белков (включая и те, что нужны для репарации ДНК), что приводит к потере функциональности соответствующих молекулярных процессов в клетке. Кроме того, протеотоксический стресс способствует запуску механизма апоптоза. Ситуацию усугубляют особенности протекания теплового стресс-ответа: в ответ на гипертермию происходит индукция экспрессии генов семейства *HSP* (*Heat Shock Proteins*), кодирующих

одноименные белки теплового шока (HSP), и одновременно угнетается экспрессия других генов, в том числе, отвечающих за репарацию поврежденного ДНК [6–8]. В результате формируется терапевтическое окно, в течение которого клетка оказывается сенсibilизирована к различным повреждающим воздействиям, включая химио- и радиотерапию, поскольку в этот период времени фактически не имеет ресурсов для репарации возникающих повреждений ДНК. Следует отметить, что наряду с сенсibilизирующим эффектом гипертермии, который во многом определяется уровнем вызванного прогревом протеотоксического стресса [9], применение этого подхода несет ряд существенных рисков. Синтезируемые в большом количестве в ходе реализации теплового стресс-ответа белки теплового шока играют важную роль в механизмах клеточной защиты и адаптации, и их накопление может способствовать повышению радио- и химиорезистентности опухолевых клеток. Известно также, что усиление экспрессии различных HSP в ткани опухоли зачастую ассоциировано с плохим прогнозом для пациента [10]. В связи с этим для принятия решения о целесообразности применения гипертермии в составе комбинированной терапии необходимо учитывать термочувствительность опухолевых клеток в каждом конкретном случае.

Ранее нами была показана возможность эффективной сенсibilизации при помощи гипертермии клеток РМЖ линии MCF-7/MDR1, являющейся моделью химиорезистентного РМЖ люминального типа А, к γ -излучению [11]. Поскольку линия MCF-7/MDR1 является более радиорезистентной по сравнению с материнской линией клеток MCF-7, эти данные позволили заключить, что радио- и химиорезистентный фенотип не всегда коррелирует с терморезистентностью. В связи с этим основной целью данной работы стало изучение возможности использования гипертермии в качестве радиосенсibilизирующего воздействия на клетки линии MDA-MB-231 (модель одного из самых агрессивных видов РМЖ — триждынегативного РМЖ базального подтипа). В ходе исследования были проанализированы особенности реакции клеток линии MDA-MB-231 на гипертермию на молекулярном и клеточном уровне, а также эффективность терморадисенсibilизации клеток линии MDA-MB-231 к γ -излучению по сравнению клетками линий MCF-7 и MCF-7/MDR1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Линии клеток и условия культивирования

В работу взяты клетки трех линий РМЖ различных молекулярных подтипов: MCF-7 и MCF-7/MDR1 — химиочувствительный и химио-

резистентный варианты РМЖ люминального типа А, MDA-MB-231 — ТН-РМЖ базального подтипа, полученный из коллекции ATCC (American Type Culture Collection, cif), а также линия клеток рака шейки матки (РШМ) HeLa, которая считается термоустойчивой [12, 13]. Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе (37°C, 5% CO₂, влажность 100%) на среде DMEM (ПанЭко, Россия) с добавлением 10%-ной сыворотки крупного рогатого скота (HyClone, США), пенициллина (50 ед/мл) и стрептомицина (50 мкг/мл).

Условия гипертермии и облучения

Гипертермию проводили в водяной бане RC6 LAUDA (Германия). Клетки прогревали при 43°, 44° и 45°C в течение 30 мин: для проведения МТТ-теста — через 24 ч после посева клеток, для оценки клоногенной активности — через 3 сут после посева; для анализа экспрессии генов — прогрев осуществляли при 43°C в течение 1 ч через 3 сут после посева.

Клетки подвергали воздействию γ -излучения ⁶⁰Со на установке “Агат” через 1 либо 3 суток после посева клеток (сразу после проведения гипертермии в случае комбинированного воздействия) в дозе 5 Гр (при мощности дозы 1 Гр/мин).

Оценка термочувствительности и эффективности терморадисенсibilизации клеток

Термочувствительность и эффективность терморадисенсibilизации клеток оценивали косвенно при помощи теста на метаболическую активность клеток с использованием тетразолиевого красителя МТТ [14], а также путем прямого подсчета доли клеток с аномальными ядрами при помощи микроскопии.

МТТ-тест проводили через 3 сут после воздействия. Условную выживаемость клеток после гипертермии вычисляли по оптической плотности (ОП) в процентах от уровня в контроле. Принимая во внимание отличия в радиочувствительности сравниваемых линий клеток, эффективность терморадисенсibilизации для каждой клеточной линии оценивали по ОП в процентах от уровня в соответствующих группах, облученных в дозе 5 Гр.

Для прямого подсчета доли клеток с аномальными ядрами клетки фиксировали 4%-ным параформальдегидом, окрашивали ядра интеркалирующим флуоресцентным красителем DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole), фотографировали по пять полей зрения из каждой лунки на конфокальном микроскопе Leica DMI4000 (Leica Microsystems, Германия), затем подсчитывали общее количество ядер (что соответствует общему

Таблица 1. Нуклеотидные последовательности праймеров, используемых в работе
Table 1. Nucleotide sequences of primers used in the work

№	Целевой ген	Последовательность 5'→3' и тип праймера (F – прямой, R – обратный)	Длина ампликона, п.н.
1	HSP70	F: CCTGCGAGAGGGCCAAGA	111
2		R: CGAACCTCGCCCTGGTGA	
3	ALAS1	F: TGCTGCAAAGATCTGACCCCTC	113
4		R: AAATCATGGGCCACATCACAC	

числу клеток) и долю среди них аномальных ядер (гигантских, лопастных и содержащих микроядра) при помощи программы ImageJ.

Анализ экспрессии генов после действия гипертермии

Сбор проб РНК проводили спустя 0 (сразу после воздействия), 2, 4, 6, 8 и 24 ч после гипертермии, а также в контрольных клетках, не подвергавшихся действию повышенной температуры. Клетки лизировали при помощи реагента RNeasy (Sigma, США). Дальнейшее выделение и очистку РНК проводили согласно инструкции производителя. Качество очищенной РНК проверяли при помощи электрофореза по соотношению 16S и 28S рибосомальной РНК в пробе, а также на спектрофотометре “NanoDrop” (NanoDrop Technologies, США). По 1 мкг РНК с каждой пробы брали для получения кДНК при помощи набора реагентов High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя. Реакцию обратной транскрипции проводили в амплификаторе “Терцик” (“ДНК-технология”, Россия). Анализ уровня экспрессии генов осуществляли при помощи ПЦР с детекцией в реальном времени (ПЦР-РВ) на амплификаторе “Rotor Gene” (“Corbet Research”, Австралия) с использованием набора реагентов “SYBR® Premix Ex Taq™ II” (TaKaRa Bio Inc., Япония) согласно инструкции производителя. Программа амплификации: 94°C 4 мин, затем 40 циклов: {94°C 10 с, 61°C 20 с, 72°C 20 с}. Обработку данных проводили при помощи встроенного программного обеспечения амплификатора. Анализ динамики изменения уровня экспрессии генов, отражающей транскрипционный ответ на гипертермию, проводили методом $\Delta\Delta C_t$ с учетом существующих рекомендаций [15]. В качестве референсного был выбран ген “домашнего хозяйства” *ALAS1*, показавший высокую стабильность экспрессии независимо от применяемых воздействий, по результатам анализа стабильности экспрессии при помощи сервиса RefFinder [16]. Последовательности прямых и обратных праймеров, используемых в работе, приведены в табл. 1.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ “Origin 6.0” (Microcal Software, Inc.) и “Statistica 6.0” (StatSoft, Inc.). Для описательной статистики рассчитывали среднее значение $\pm SE$ (либо $\pm 95\%$ -ный доверительный интервал) в сравниваемых группах. Статистическую значимость отличий оценивали по *U*-критерию Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Чувствительность клеток различных линий к гипертермии и γ -излучению и оценка эффективности их терморადиосенсибилизации

По результатам МТТ-теста установлено, что клетки исследуемых линий отличаются друг от друга по чувствительности к различным вариантам гипертермии и γ -излучению (рис. 1). Примечательно, что гипертермия в течение 30 мин при 43°C в водяной бане не оказала существенного влияния на условную выживаемость клеток относительно контрольных значений. Прогрев в течение 30 мин при 44°C оказал более выраженное воздействие на клетки исследуемых линий, однако статистически значимое снижение показателей наблюдалось только при сравнении клеток MCF-7 с клетками MCF-7/MDR1 ($p = 0.0001$) и HeLa ($p = 0.0006$), а также между MCF-7/MDR1 и MDA-MB-231 ($p = 0.01$). Большой разброс полученных значений не позволил считать статистически значимым отличие показателей клеток MDA-MB-231 от таковых у клеток HeLa, несмотря на то, что в среднем выживаемость клеток MDA-MB-231 была ниже, чем у клеток этой линии, и сопоставима с таковой клеток MCF-7. В случае же прогрева в течение 30 мин при 45°C становится очевидным, что самой термочувствительной является линия клеток MDA-MB-231 ($p < 0.00004$): условная выживаемость этих клеток относительно уровня в контроле не превышает 50% через 3 сут после воздействия, в то время как выживаемость второй по чувствительности к прогреву линии – MCF-7 – в среднем составляет 75%, а выживаемость клеток линий MCF-7/MDR1 и HeLa превышает 80%. Таким образом, среди

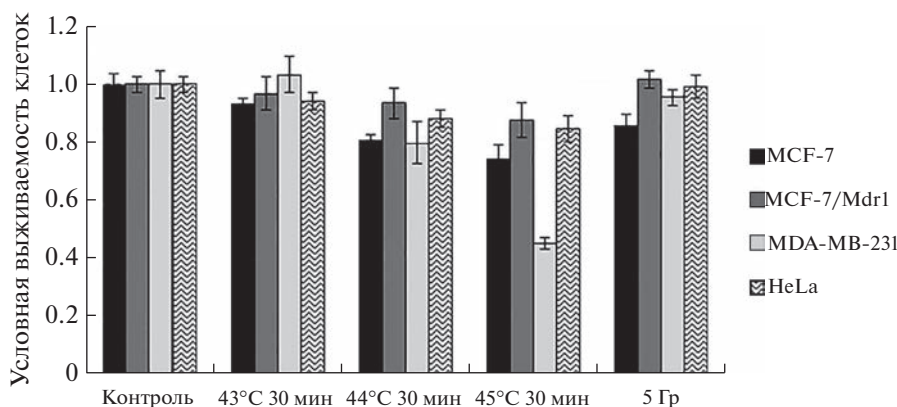


Рис. 1. Оценка чувствительности исследуемых линий опухолевых клеток к различным вариантам воздействий по результатам МТТ-теста.

По оси Y: условная выживаемость клеток относительно уровня контроля (принят за 1) в зависимости от воздействия (среднее $\pm$ 95%-ный доверительный интервал). Пояснения в тексте.

Fig. 1. Evaluation of the sensitivity of the studied tumor cell lines to various treatment options according to the results of the MTT test. On the Y-axis: conditional cell survival relative to the control level (taken as 1) depending on the exposure (mean $\pm$ 95% CI). Explanations are in the text.

сравниваемых клеточных линий в условиях данного эксперимента наиболее термоустойчивыми оказались клетки линии MCF-7/MDR1 (химио-резистентный вариант рака молочной железы) и, как и ожидалось, линии HeLa. Следует отметить, что клетки этих двух линий статистически значимо не отличаются друг от друга по чувствительности к прогреву в данных условиях.

Согласно полученным данным, клетки линии MCF-7 более чувствительны к воздействию γ -излучения, чем клетки линий MCF-7/MDR1, MDA-MB-231 и HeLa ($p < 0.001$).

На рис. 2 представлены результаты МТТ-теста, отражающие эффективность терморадисенсибилизации клеток различных линий к γ -излучению в дозе 5 Гр при использовании различных режимов гипертермии. Согласно полученным данным, 30-минутная гипертермия при 44 и 45°C позволяет сенсибилизировать клетки всех исследуемых линий к γ -излучению дозе 5 Гр, что проявляется в снижении их условной выживаемости относительно таковой при применении облучения отдельно ($p < 0.03$ по сравнению с действием 5 Гр отдельно для клеток линии MCF-7/MDR1; $p < 0.0002$ — для остальных клеточных линий). При этом наибольшая эффективность терморадисенсибилизации показана для клеток линии MDA-MB-231. Полученные данные поднимают вопрос о механизмах, лежащих в основе.

Сравнительная характеристика динамики транскрипционного ответа на гипертермию клеток исследуемых линий

Одним из последствий протеотоксического стресса, вызванного гипертермией, является вы-

свобождение белков HSP70 и HSP90 из комплекса с транскрипционным фактором HSF1, поскольку их родство к денатурированным белкам выше, чем к HSF1. В результате HSF1 активируется и направляется в ядро клетки, где запускает экспрессию генов семейства *HSP*, кодирующих различные белки теплового шока [6–8]. Мы предположили, уровень протеотоксического стресса, вызванного гипертермией, может отличаться в клетках исследуемых линий, и эти отличия будут определять параметры динамики экспрессии генов *HSP*. В ходе работы методом ПЦР “в реальном времени” в клетках исследуемых линий была проанализирована динамика экспрессии индуцибельного гена *HSP70* (синоним — *HSPA1A*), поскольку, с одной стороны, HSP70 играет важную роль в развитии и патогенезе РМЖ, включая ТН-РМЖ [17], а с другой стороны, это ген может служить индикатором активации транскрипционного ответа на гипертермию в целом.

Сравнение динамики изменения уровня экспрессии гена *HSP70* в ответ на гипертермию выявило особенности протекания стресс-индуцированного транскрипционного ответа у каждой из тестируемых линий клеток. В ходе работы установлено, что клетки исследуемых линий отличаются друг от друга не только по интенсивности и длительности транскрипционного ответа на гипертермию, но и по времени достижения максимума экспрессии гена *HSP70*. Результаты анализа динамики экспрессии гена *HSP70* в ответ на гипертермию в течение 1 ч при 43°C представлены на рис. 3.

Согласно полученным данным, наиболее мощная индукция экспрессии гена *HSP70* характерна для линии клеток триждынегативного рака

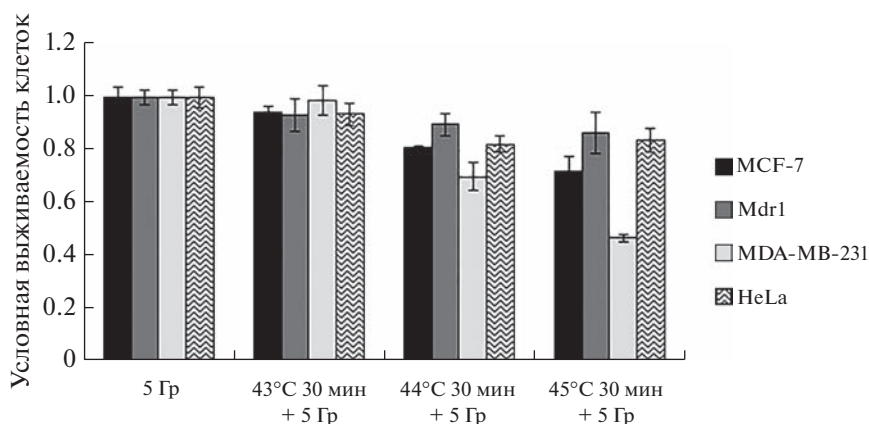


Рис. 2. Оценка эффективности терморадисенсибилизации различных линий опухолевых клеток по результатам МТТ-теста.

По оси Y: условная выживаемость клеток относительно уровня в группах, облученных в дозе 5 Гр (принят за 1) в зависимости от условий гипертермии (среднее $\pm 95\%$ -ный доверительный интервал). Пояснения в тексте.

Fig. 2. Evaluation of the effectiveness of thermoradiosensitization of various tumor cell lines based on the results of the MTT test. On the Y-axis: conditional cell survival relative to the level in groups irradiated at a dose of 5 Gy (taken as 1) depending on hyperthermia conditions (mean $\pm 95\%$ CI). Explanations are in the text.

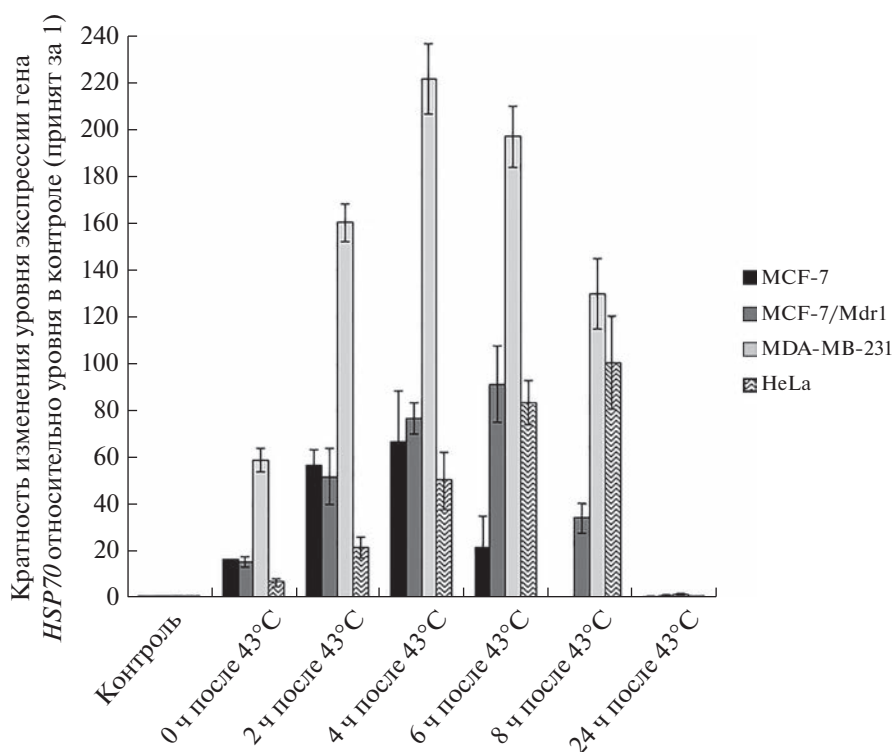


Рис. 3. Динамика транскрипционного ответа на гипертермию (1 ч при 43°C) по гену *HSP70* в опухолевых клетках различных линий.

По оси Y: кратность увеличения уровня экспрессии *HSP70*, нормированного на уровень экспрессии референсного гена *ALAS1*, относительно уровня в контроле (среднее $\pm 95\%$ -ный доверительный интервал). Нормированный уровень экспрессии гена *HSP70* в контроле принят за 1.

Fig. 3. Dynamics of the transcriptional response to hyperthermia (1 p at 43°C) for the *HSP70* gene in tumor cells of various lines. On the Y-axis: the fold increase in the expression level of *HSP70*, normalized to the level of expression of the reference gene *ALAS1*, relative to the level in the control (mean $\pm 95\%$ CI). The normalized expression level of the *HSP70* gene in the control was taken as 1.

молочной железы MDA-MB-231. Уровень экспрессии гена *HSP70* в клетках данной линии увеличивается, в среднем, в 58 раз уже после окончания гипертермического воздействия. Максимум экспрессии наблюдается через 4 ч после прогрева (увеличение уровня экспрессии в 220 раз относительно уровня в контроле). Примечательно, что даже спустя 8 ч после действия гипертермии уровень экспрессии гена *HSP70* в этих клетках оказывается повышен более, чем в 120 раз относительно уровня в контроле. Столь мощная индукция экспрессии гена *HSP70* в ответ на прогрев согласуется с крайне высокой чувствительностью клеток линии MDA-MB-231 к гипертермии.

Индукция экспрессии гена *HSP70* в клетках линий MCF-7 и MCF-7/MDR1 проявляется сходным образом в течение первых четырех часов после прогрева, но менее мощно по сравнению с клетками MDA-MB-231 (рис. 3). Затем в клетках линии MCF-7 наблюдается снижение уровня экспрессии гена *HSP70*, а в клетках линии MCF-7/MDR1 — еще большее увеличение. Таким образом, максимум экспрессии гена *HSP70* в клетках линии MCF-7 наблюдается через 4 ч после прогрева (в среднем, 70-кратное увеличение относительно уровня в контроле), а максимум экспрессии этого гена в клетках линии MCF-7/MDR1 наблюдается через 6 ч (в среднем, 90-кратное увеличение экспрессии). При этом, сразу после гипертермии, увеличение уровня экспрессии *HSP70* относительно уровня в контроле не превышает 20-кратного в обеих линиях клеток.

Самый медленный транскрипционный ответ по гену *HSP70* характерен для клеток рака шейки матки линии HeLa. Сразу после прогрева уровень экспрессии гена *HSP70* увеличивается в среднем в 6.7 раза относительно уровня в контроле, что является самым низким значением среди четырех протестированных линий клеток. В то же время прирост уровня экспрессии гена *HSP70* наблюдается вплоть до 8 ч после прогрева и является самым длительным среди протестированных линий клеток. Следует отметить, что линия опухолевых клеток HeLa считается терморезистентной [12, 13] и была включена в эксперимент в качестве эталона устойчивости к тепловому воздействию.

Исключительно мощная индукция гена *HSP70* в клетках линии MDA-MB-231 наряду с их высокой термочувствительностью свидетельствует о том, что инактивация определенных молекулярных процессов под действием гипертермии является критичной именно для данной линии клеток. Мы предположили, что таким процессом может являться репарация повреждений ДНК, а сами клетки MDA-MB-231 проявляют высокую нестабильность генома. Для проверки этого предположения был проведен анализ цитологических особенностей реакции клеток MDA-MB-231 на

действие гипертермии и γ -излучения при помощи лазерной сканирующей конфокальной микроскопии.

Цитологические особенности реакции клеток линии MDA-MB-231 на гипертермию и действие γ -излучения

В ходе проведения экспериментов было обнаружено, что клетки линии MDA-MB-231, в отличие от клеток других проанализированных линий, специфически реагируют на прогрев и действие γ -излучения. Помимо снижения количества клеток, 30-минутный прогрев при 44°C, как и действие γ -излучения вне зависимости от наличия и режима предварительной гипертермии, приводит к появлению значительного количества клеток с различными нарушениями структуры и размеров ядра (рис. 4, а). Среди таких аномалий наиболее часто встречаются: гигантские ядра (более 30 мкм в диаметре), что указывает на произошедшую полиплоидизацию; формирование микроядер — один из вариантов проявления нарушения расхождения хромосом в митозе; а также появление “лопастных” ядер, мембрана которых формирует многочисленные инвагинации и выпячивания (рис. 4, б). Примечательно, что 30-минутный прогрев при 43°C не приводит к приросту количества структурных аномалий ядер клеток, в то время как эффект от аналогичного прогрева при 44°C сопоставим с эффектом действия γ -излучения в дозе 5 Гр (рис. 4, а, в).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы установлено, что клетки исследуемых линий РМЖ отличаются друг от друга по термочувствительности и эффективности термосенсибилизации к γ -излучению и характеризуются различной динамикой транскрипционного ответа на гипертермию, что наглядно продемонстрировано на примере экспрессии гена *HSP70*. Среди проанализированных линий клеток особенно выделяется линия MDA-MB-231 — модель ТН-РМЖ: эффект действия на них 30-минутной гипертермии при 44°C сопоставим с эффектом, наблюдаемым после воздействия на эти клетки γ -квантами в дозе 5 Гр, что проявляется и на уровне снижения метаболической активности (рис. 1) и выживаемости (рис. 4, а) этих клеток, и на уровне индукции аномалий структуры ядра (рис. 4, в). Примечательно, что в условиях проведенных экспериментов не было обнаружено существенного прироста количества клеток с аномалиями ядра такого рода в других исследованных клеточных линиях. Известно, что изменение морфологии ядра может свидетельствовать об увеличении геномной нестабильности, вызывать изменение экспрессии генов и приводить к ядерной дис-

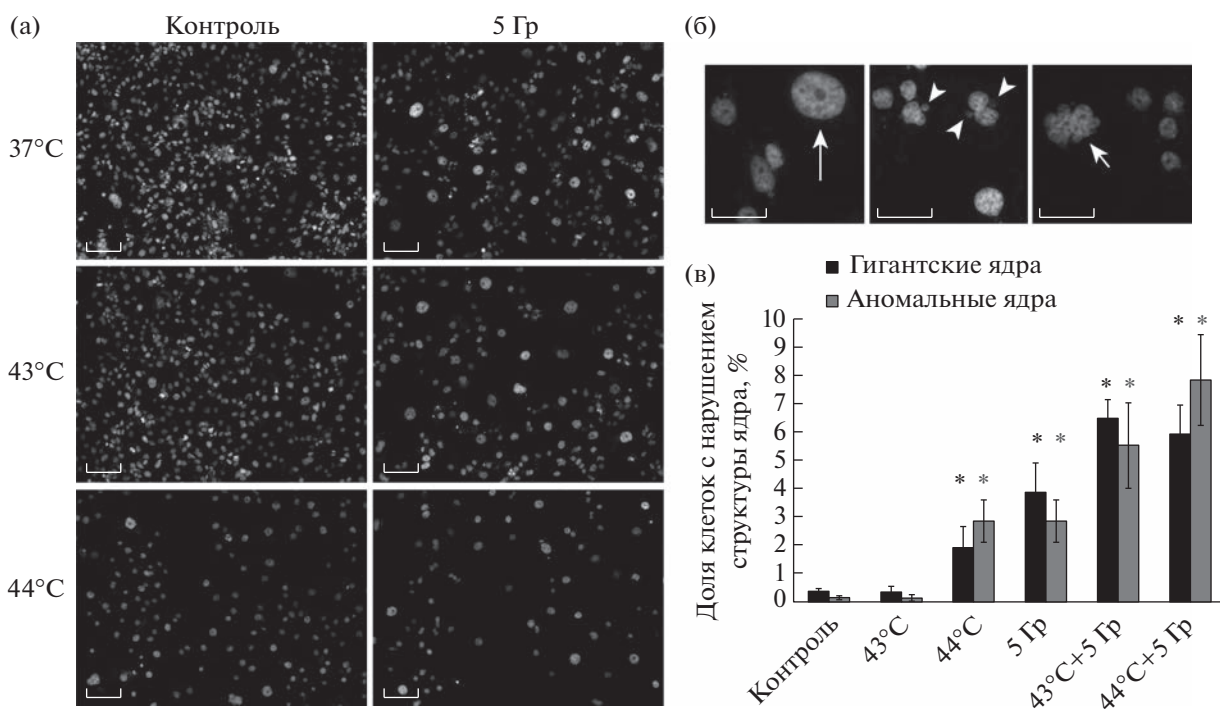


Рис. 4. Цитологические особенности реакции клеток линии MDA-MB-231 на гипертермию и действие γ -излучения. а – изменение количества клеток и морфологии клеточных ядер в ответ на действие облучения в зависимости от режима предварительной гипертермии по сравнению с контролем (необлученные клетки, культивируемые при 37°C). Масштабная линейка: 100 мкм. б – Типичные варианты наблюдаемых морфологических изменений ядер клеток. Длинной стрелкой отмечено гигантское ядро, головкой стрелки – микроядра, короткой стрелкой – многолопастное ядро. Масштабная линейка: 40 мкм. в – результаты анализа изменения доли клеток с нарушением структуры ядра в культуре MDA-MB-231 в зависимости от действия исследуемых факторов и их комбинаций. Отдельно учитывали гигантские ядра и ядра с нарушенной морфологией (лопастные ядра и содержащие микроядра). Приведены средние значения $\pm$ SE. Статистически значимые ($p = 0.00013$) отличия от контрольной группы и клеток, подверженных действию гипертермии при 43°C отмечены звездочками.

Fig. 4. Cytological features of the response of MDA-MB-231 cells to hyperthermia and the action of γ -radiation. a – Changes in the number of cells and morphology of cell nuclei in response to irradiation depending on the pre-hyperthermia regimen compared to the control (unirradiated cells cultured at 37°C). Scale bar: 100 μ m. b – Typical variants of the observed morphological changes in cell nuclei. The long arrow marks the giant nucleus, the arrowhead marks the micronucleus, and the short arrow marks the multilobed nucleus. Scale bar: 40 μ m. c – Results of the analysis of changes in the proportion of cells with disruption of the nuclear structure in the MDA-MB-231 culture, depending on the action of the studied factors and their combinations. Giant nuclei and nuclei with disturbed morphology (lobed nuclei and containing micronuclei) were taken into account separately. Mean $\pm$ SE values are given. Statistically significant ($p = 0.00013$) differences from the control group and cells exposed to hyperthermia at 43°C are marked with asterisks.

функции [18–20], в то время как конденсация хроматина является признаком активации апоптоза [13]. В связи с этим высокая чувствительность клеток MDA-MB-231 к гипертермии и, как следствие, высокая эффективность термосенсибилизации этих клеток к действию γ -излучения, может быть обусловлена повышенным уровнем геномной нестабильности в этих клетках. Совокупность этих данных позволяет предполагать, что в перспективе именно клетки ТН-РМЖ могут стать наиболее перспективной целью для применения гипертермии в качестве сенсibiliзирующего воздействия к радиотерапии.

В последнее время интерес к использованию различных вариантов гипертермии в клинической практике все больше возрастает [5, 21]. Дей-

ствительно, применение гипертермии в клинической практике несет ряд существенных преимуществ. Использование локальной гипертермии позволяет воздействовать непосредственно на опухолевый очаг без серьезного повреждения окружающих нормальных тканей [22]. При этом запускаемые гипертермией механизмы, сенсibiliзирующие опухоль, работают на молекулярном, клеточном и физиологическом уровнях. Вместе с тем гипертермия не обладает генотоксическим и мутагенным действием, что дает ей огромное преимущество при сравнении с различными химиотерапевтическими агентами. Наконец, химиорезистентные клетки, нечувствительные ко многим химиотерапевтическим агентам, могут быть сенсibiliзированы к облучению при

помощи гипертермии, как было показано нами ранее [11]. Обсуждается возможное использование локальной гипертермии для радиосенсибилизации радиорезистентных опухолевых клеток, находящихся в гипоксических нишах [23].

Несмотря на неоспоримые преимущества, гипертермия имеет и ряд недостатков, среди которых: сложности с внутриопухолевой термометрией и риск повысить устойчивость опухоли из-за накопления большого количества белков HSP вследствие реализации теплового стресс-ответа клеток, поскольку эти белки, помимо своей основной функции клеточных шаперонов, играют важную роль в механизмах клеточной защиты и адаптации, а также во многом влияют на патогенез опухолевого процесса [10, 17].

Снизить риск индуцированного гипертермией повышения устойчивости опухолевых клеток можно несколькими способами. Во-первых, важно понимать, являются ли термочувствительными клетки опухоли у конкретного пациента и какой именно режим гипертермии (температура и длительность воздействия) оптимален в каждом конкретном случае. Это поднимает вопрос о необходимости поиска критериев и маркеров, позволяющих заблаговременно оценить термочувствительность опухолевых клеток и, как следствие, целесообразность использования гипертермии в каждом случае. Вторым подходом может служить использование ингибиторов активности транскрипционного фактора HSF1, который в ответ на действие гипертермии запускает экспрессию множества генов, включая гены семейства *HSP*, а также ингибиторов активности самих белков HSP.

Следует отметить, что применение ингибиторов активности и экспрессии шаперонов само по себе позволяет сенсибилизировать опухолевые клетки к прогреву и облучению [13, 24]. Таким образом, комбинация этих двух подходов — применение гипертермии на фоне использования ингибиторов индукции и функции HSP — может позволить не только усилить сенсибилизирующий эффект гипертермии, но и снизить риск повышения устойчивости клеток опухоли после прогрева.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в ходе работы отличия в термочувствительности и эффективности термосенсибилизации к γ -излучению линий клеток, являющихся моделями РМЖ различных молекулярных подтипов, поднимают вопрос о поиске критериев, по которым можно было бы предсказать целесообразность использования гипертермии в каждом конкретном случае. Одними из таких критериев могут служить мощность индукции и *HSP70* в ответ на прогрев и уровень геномной нестабильности клеток — именно эти параметры оказались су-

щественно повышены в клетках линии MDA-MB-231 (модель трижды негативного РМЖ). Совокупность полученных данных позволяет предполагать, что применение гипертермии в качестве сенсибилизирующего воздействия к радиотерапии может быть особенно перспективно в случае лечения ТН-РМЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kaprin A.D.* Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. / Под ред.: А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М., 2018. С. 18. [*Kaprin A.D.* Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2017 g. / Eds A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2018. S. 18 (In Russ.)].
2. *Кулигина Е.Ш.* Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // *Практ. онкология*. 2010. Т. 11. № 4. С. 203–216. [*Kuligina E.Sh.* Jependemologicheskije i molekularnye aspekty raka molochnoj zhelezy // *Practical Oncology*. 2010. T. 11. № 4. S. 203–216 (In Russ.)].
3. *Łukasiewicz S., Czezelewski M., Forma A. et al.* Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies — An Updated Review // *Cancers*. 2021. V. 13. P. 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
4. *Денгина Н.В., Мозерова Е.Я.* Стереотаксическая лучевая терапия и локальная гипертермия в лечении опухолей различных локализаций // *Практ. онкология*. 2015. Т. 16. № 4. С. 162–173. [*Dengina N.V., Mozzerova E.Ya.* Stereotactic body radiotherapy and local hyperthermia in the treatment of various malignant tumors // *Practical Oncology*. 2015. V. 16. № 4. P. 162–173 (In Russ.)].
5. *Datta N.R., Jain B.M., Mathi Z. et al.* Hyperthermia: A Potential Game-Changer in the Management of Cancers in Low-Middle-Income Group Countries // *Cancers*. 2022. V. 14. P. 315. <https://doi.org/10.3390/cancers14020315>
6. *Rao W., Deng Z.-Sh., Liu J.* A Review of Hyperthermia Combined With Radiotherapy/Chemotherapy on Malignant Tumors // *Critic. Rev. Biomed. Engineer*. 2010. V. 38. № 1. P. 101–116. <https://doi.org/10.1615/critrevbiomedeng.v38.i1.80>
7. *Datta N.R., Ordonez S.G., Gaipi U.S. et al.* Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future // *Cancer Treat. Rev*. 2015. V. 41. P. 742–753. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.05.009>
8. *van den Tempel N., Horsman M.R., Kanaar R.* Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms // *Int. J. Hyperthermia*. 2016. V. 32. № 4. P. 446–454. <https://doi.org/10.3109/02656736.2016.1157216>
9. *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 мишеней // *Радиация и риск*. 2018. Т. 27. № 2. С. 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. V. 27. № 2. P. 62–75 (In Russ.)).
<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-2-62-75>
10. Chatterjee S. and Burns T.F. Targeting Heat Shock Proteins in Cancer: A Promising Therapeutic Approach // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. P. 1978.
<https://doi.org/10.3390/ijms18091978>
11. Хохлова А.В., Якимова А.О., Мосина В.А. и др. Гипертермия как способ повышения радиочувствительности опухолевых клеток, невосприимчивых к фармакологическим радиосенсибилизаторам // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2020. Т. 60. № 5. С. 516–523. [Khokhlova A.V., Yakimova A.O., Mosina V.A. et al. Hyperthermia as a Method of Radiosensitization of Tumor Cells Unsusceptible to Pharmacological Radiosensitizers // *Radiation Biology. Radioecology.* 2020. V. 60. № 5. P. 516–523. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.31857/S0869803120050057>
12. Rossi A., Ciafrè 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. V. 66. P. 7678–7685.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4282>
13. Кудрявцев В.А., Макарова Ю.М., Кабаков А.Е. Термосенсибилизация опухолевых клеток ингибиторами активности и экспрессии шаперонов // *Биомед. химия.* 2012. Т. 58. № 6. С. 662–672. [Kudryavtsev V.A., Makarova Y.M., Kabakov A.E. Thermosensitization of tumor cells with inhibitors of chaperone activity and expression // *Biomedical Chemistry.* 2012. V. 58. № 6. P. 662–672. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.18097/pbmc20125806662>
14. Kabakov A.E., Gabai V.L. Cell death and survival assays // *Meth. Mol. Biol.* 2018. V. 1709. P. 107–127.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7477-1_9
15. Schmittgen T.D. and Livak K.J. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method // *Nature Prot.* 2008. V. 3. № 6. P. 1101–1108.
<https://doi.org/10.1038/nprot.2008.73>
16. RefFinder. Доступно по: <https://heart-cure.com.au/reffinder> (ссылка активна на 31.01.2022).
17. Kabakov A.E., Gabai V.L. HSP70s in Breast Cancer: Promoters of Tumorigenesis and Potential Targets/Tools for Therapy // *Cells.* 2021. V. 10. № 12. P. 3446.
<https://doi.org/10.3390/cells10123446>
18. Takaki T., Montagner M., Serres M.P. et al. Actomyosin drives cancer cell nuclear dysmorphia and threatens genome stability // *Nature Commun.* 2017. V. 8. P. 16013.
<https://doi.org/10.1038/ncomms16013>
19. Jevtić P., Edens L.J., Vuković L.D., and Levy D.L. Sizing and shaping the nucleus: mechanisms and significance // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2014. June. V. 28. P. 16–27.
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2014.01.003>
20. Stephens A.D., Banigan E.J., Marko J.F. Chromatin's physical properties shape the nucleus and its functions // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2019. V. 58. P. 76–84.
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2019.02.006>
21. Lee S.-Y., Fiorentini G., Szasz A.M. et al. Quo Vadis Oncological Hyperthermia // *Front. Oncol.* 2020. V. 10. P. 1690.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01690>
22. Курпешев О.К., van der Zee J. Локорегионарная гипертермия злокачественных опухолей: Методики, термометрия, аппаратура // *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2017. Т. 62. № 5. С. 52–63. [Kurpeshev O.K., van der Zee J. Locoregional Hyperthermia of Malignant Tumors: Methods, Thermometry, Machines // *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2017. V. 62. № 5. P. 52–63 (In Russ.)].
23. Kabakov A.E., Yakimova A.O. Hypoxia-induced cancer cell responses driving radioresistance of hypoxic tumors: approaches to targeting and radiosensitizing // *Cancers.* 2021. V. 13. № 5. P. 1–52.
<https://doi.org/10.3390/cancers13051102>
24. Кудрявцев В.А., Хохлова А.В., Селиванова Е.И. и др. Усиленная радиосенсибилизация опухолевых клеток с помощью комбинации ингибиторов активности и экспрессии шаперонов // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2018. Т. 58. № 1. С. 26–34. [Kudryavtsev V.A., Khokhlova A.V., Selivanova E.I. et al. Enhanced radiosensitization of tumor cells by means of combination of inhibitors of chaperone activity and chaperone expression // *Radiation Biology. Radioecology.* 2018. V. 58. № 1. P. 26–34. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.7868/S0869803118010034>

High Thermosensitivity of MDA-MB-231 Cells as a Prerequisite for Thermoradiosensitization of Triple-negative Breast Cancer in Clinical Practice

A. O. Yakimova^{a, #} and A. E. Kabakov^a

^aA. Tsyb MRRC – a branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Obninsk, Russia

[#]E-mail: anna.prosovskaia@gmail.com

The work is dedicated to the analysis of thermal sensitivity and efficiency of thermosensitization to γ -radiation of three cell lines of breast cancer of different molecular subtypes. It has been established that the cells of the studied lines differ in the sensitivity to hyperthermia and, as a result, in the effectiveness of thermoradiosensitization, which raises the question of finding criteria for assessing the rationale of using hyperthermia in each specific case. It has been shown that the level of heat-responsive expression of HSP70 gene and also the level of cell genomic instability can serve as such criteria. It was found that the efficiency of thermoradiosensitization is significantly higher in MDA-MB-231 cells compared to the cells of other studied lines. The data obtained suggest that the use of hyperthermia as a radiotherapy-sensitizing co-treatment may be particularly promising toward triple negative breast cancer.

Keywords: breast cancer, hyperthermia, γ -radiation, thermoradiosensitization, HSP70 expression, heat shock proteins, genomic instability

НЕИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ

УДК 611.018.46:599.323.4:57.084.1:537.86

СТИМУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ БЕДРЕННОЙ КОСТИ КРЫС WISTAR НАНОСЕКУНДНЫМ МИКРОВОЛНОВЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ КОЛИЧЕСТВА ИМПУЛЬСОВ

© 2023 г. А. А. Гостюхина^{1,2,3}, М. А. Большаков^{1,3}, А. В. Самойлова^{1,3,4,*}, О. С. Дорошенко^{2,3},
М. В. Светлик^{3,4}, О. П. Кутенков¹, К. В. Зайцев², В. В. Ростов¹

¹ Институт сильноточной электроники СО РАН, Томск, Россия

² Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

⁴ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

*e-mail: kereya21@mail.ru

Поступила в редакцию 19.05.2022 г.

После доработки 01.11.2022 г.

Принята к публикации 09.11.2022 г.

Исследовано влияние наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения (ИПМИ, 50–4000 импульсов, частота повторения импульсов 13 Гц, пППМ 140 Вт/см², несущая частота 10 ГГц) на стимуляцию пролиферации мезенхимальных стволовых клеток. Эффект воздействия оценивался по изменению количества клеток в культуре после однократного облучения с разным количеством импульсов. Наиболее выраженное влияние оказывает воздействие со 100 и 50 импульсами и при этом эффект с максимальной скоростью реализуется через 24 ч.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, стимуляция пролиферации, наносекундные микроволновые импульсы, количество импульсов, крысы Wistar

DOI: 10.31857/S0869803123010083, **EDN:** JXRSGA

Одним из наиболее актуальных аспектов работы в области клеточной биологии являются исследование и использование стволовых клеток в практических целях. Работа над данной проблемой придает ей характер междисциплинарной и объединяет усилия специалистов в области биологии, физики, математики и медицины.

Известно, что важнейшей популяцией стволовых клеток взрослого организма являются мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Они обладают высоким потенциалом дифференцирования и определенной степенью пластичности [1, 2]. Помимо этого, МСК сохраняют свои свойства даже после замораживания, что обеспечивает их многократное применение [3]. Среди МСК, полученных из таких тканей, как жировая, кровь пуповины, особое место занимают мезенхимальные стволовые клетки, которые получены из красного костного мозга. Известно, что костный мозг может генерировать не только гемопоэтические и мезенхимальные клетки, но и фибробластоподобные клетки [4–6], что актуально для использования в медицинской практике.

Биологические эффекты наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения (ИПМИ) достаточно активно исследовались последние 10 лет [7–9]. Среди прочего в этом плане было экспериментально показано, что облучение культуры клеток костного мозга крыс *in vitro* ИПМИ изменяет скорость их пролиферации [10]. При этом обнаруженный эффект зависел от частоты повторения наносекундных микроволновых импульсов. Воздействие с частотой повторения 13 Гц обеспечивало стимуляцию (на 51% относительно ложнооблученных клеток), а после облучения с частотой повторения импульсов 8 Гц имел место противоположный эффект, выраженный в ингибировании пролиферации клеток на 40% [10]. Переменный характер изменения скорости пролиферации допускает принципиальную возможность управления клеточным ростом путем воздействия на культуру клеток ИПМИ с определенными параметрами, о чем свидетельствуют результаты, показывающие, что облучение гемопоэтических клеток костного мозга крыс с частотой повторения импульсов

13 Гц при пиковой плотности потока мощности (пППМ) 140 Вт/см^2 эффективно стимулирует пролиферацию [11]. В то же время воздействие при той же интенсивности, но с частотой повторения импульсов 8 Гц, ингибирует деление клеток. Такое реагирование, по мнению авторов, отражает прямое действие ИПМИ на баланс двух или более разнонаправленных клеточных процессов, обеспечивающих в итоге либо стимуляцию, либо ингибирование пролиферации. Изложенные результаты были получены в экспериментах с использованием фиксированного количества импульсов — 4000. Помимо этого, к настоящему времени имеются убедительные данные, полученные при изучении дыхания митохондрий после воздействия различными импульсными излучениями, такими как наносекундные импульсно-периодическое микроволновое, импульсно-периодическое рентгеновское и широкополосное радиочастотное электромагнитное излучение, где эффекты статистически значимо зависели от количества используемых импульсов [12–14].

Исходя из изложенного, целью настоящего исследования было изучить эффект стимуляции пролиферации мезенхимальных стеловых клеток крыс наносекундным импульсно-периодическим микроволновым излучением в зависимости от количества воздействующих импульсов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Выделение и культивирование гемопоэтических стеловых клеток. Экспериментальное исследование выполнено на 18 культурах клеток, выделенных из бедренной кости лабораторных крыс “Wistar” общепринятым стандартным методом [15]. Все процедуры с животными выполнялись в соответствии с международными правилами и нормами [16].

Выделенные из костного мозга крыс мононуклеарные клетки культивировались в атмосфере 5%-ного углекислого газа при температуре 37°C и 100%-ной влажности. В процессе культивирования на дне флакона формировались колонии адгезированных мононуклеарных клеток костного мозга. Смена культуральной среды проводилась каждые трое суток для элиминации не прикрепившихся клеток. В результате на 6–7-е сутки образовывалось до 60–70% монослоя, а на 12–14-е сутки культивирования окончательно формировался монослой клеток (95–100%). После завершения культивирования питательную среду сливали. Адгезированные клетки монослоя снимали с поверхности культуральных флаконов и проводили инкубацию в течение 7–10 мин при 37°C в присутствии 5–7 мл 0.25%-ного раствора трипсина (“ПанЭко”, РФ). Полученную клеточную суспензию отмывали чистой питательной средой, после чего оценивали жизнеспособность

клеток и подсчитывали клеточность культуры. Просмотр клеток проводили на микроскопе Optika XDS-2SFL (Италия) при 20-кратном увеличении. Жизнеспособность гемопоэтических стеловых клеток красного костного мозга после культивирования составляла $91.5 \pm 2\%$. В работе было получено 18 культур для проведения эксперимента в трех повторностях. Однократное облучение опытных культур проводилось на 14-е сутки культивирования при достижении клетками 80% степени покрытия культуральной поверхности.

Облучение клеточных культур. Полученные культуры разделяли на группы: контрольная группа — культуры клеток, которые не подвергались никаким воздействиям и располагались в CO_2 инкубаторе; опытные (пять групп) — культуры клеток, которые подвергались однократному воздействию 50, 100, 500, 1000 и 4000 наносекундных импульсов ИПМИ соответственно с пППМ 140 Вт/см^2 и с частотой повторения импульсов 13 Гц. Используемая пиковая плотность потока мощности 140 Вт/см^2 и частота повторения импульсов 13 Гц были выбраны на основе результатов предыдущих экспериментов как наиболее эффективно обеспечивавших стимулирование пролиферации [11]. Пиковая плотность потока мощности определялась и фиксировалась по стандартной методике на основе антенных измерений и калориметрических калибровок [17]. В качестве источника ИПМИ использовали лабораторный импульсный генератор на основе магнетрона МИ-505 (изделие серийного производства ОАО “Тантал”, Россия). Несущая частота генератора составляла 10 ГГц, выходная пиковая мощность 180 кВт, длительность импульсов на половинном уровне мощности 100 нс. В ходе воздействий клеточную культуру помещали на расстоянии 20 см от рупора антенны генератора, в зоне сформировавшейся волны ИПМИ. Во время радиочастотного электромагнитного воздействия возможен нагрев тканей и, соответственно, повышение температуры облучаемой ткани. Для учета этого в процессе воздействия с помощью волоконно-оптического термометра МТ-4МО-1 (Россия) осуществляли температурный контроль, и на основе данных по скорости роста температуры рассчитывали значение УПМ [18]. Для изучения последствий облучения наносекундными импульсными микроволнами культуры стеловых клеток подвергались воздействию ИПМИ через сутки после съема монослоя и его подсчета. Просмотр клеток проводили на микроскопе Optika XDS-2SFL (Италия) при 20-кратном увеличении. Каждая культура до начала эксперимента содержала в себе от 28.8×10^5 до 42.5×10^5 клеток.

Статистическая обработка результатов исследования. При обработке полученных данных

Таблица 1. Пролиферативная активность мезенхимальных стволовых клеток после облучения наносекундным ИПМИ с разным количеством импульсов (пППМ 140 Вт/см², частота повторения импульсов 13 Гц)
Table 1. Proliferative activity of mesenchymal stem cells after irradiation with nanosecond RPMs with different number of pulses (pPFD 140 W/cm², pulse repetition rate 13 Hz)

Группы клеток	Количество клеток (абс. ед.), <i>Me</i> (<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃)		
	до облучения	через 24 ч	через 72 ч
Контроль	32.5 × 10 ⁵ (25 × 10 ⁵ ; 40 × 10 ⁵)	35 × 10 ⁵ (27.5 × 10 ⁵ ; 42.5 × 10 ⁵)	40 × 10 ⁵ (32.5 × 10 ⁵ ; 47.5 × 10 ⁵)
4000 импульсов	35 × 10 ⁵ (35 × 10 ⁵ ; 35 × 10 ⁵)	41.3 × 10 ⁵ (37.5 × 10 ⁵ ; 45 × 10 ⁵)	47.5 × 10 ⁵ (45 × 10 ⁵ ; 50 × 10 ⁵) <i>p</i> ₁ = 0.007
1000 импульсов	33.8 × 10 ⁵ (25 × 10 ⁵ ; 42.5 × 10 ⁵)	32.5 × 10 ⁵ (30 × 10 ⁵ ; 35 × 10 ⁵)	37.5 × 10 ⁵ (32.5 × 10 ⁵ ; 42,5 × 10 ⁵)
500 импульсов	28.8 × 10 ⁵ (27.5 × 10 ⁵ ; 30 × 10 ⁵)	30 × 10 ⁵ (25 × 10 ⁵ ; 37.5 × 10 ⁵)	33.8 × 10 ⁵ (32.5 × 10 ⁵ ; 35 × 10 ⁵)
100 импульсов	42.5 × 10 ⁵ (30 × 10 ⁵ ; 55 × 10 ⁵)	61.3 × 10 ⁵ (47.5 × 10 ⁵ ; 75 × 10 ⁵) <i>p</i> ₀ = 0.005 <i>p</i> ₁ = 0.0002	66.3 × 10 ⁵ (52.5 × 10 ⁵ ; 80 × 10 ⁵) <i>p</i> ₀ = 0.005 <i>p</i> ₁ = 0.0001
50 импульсов	34.7 × 10 ⁵ (32.5 × 10 ⁵ ; 37 × 10 ⁵)	58.7 × 10 ⁵ (37.5 × 10 ⁵ ; 80 × 10 ⁵) <i>p</i> ₀ = 0.01 <i>p</i> ₁ = 0.0001	63.8 × 10 ⁵ (40 × 10 ⁵ ; 87.5 × 10 ⁵) <i>p</i> ₀ = 0.01 <i>p</i> ₁ = 0.000001

Примечание. Полученные результаты представлены в виде медианы (*Me*) и квартилей (*Q*₁ – 25%; *Q*₃ – 75%), *p*₀ – уровень статистической значимости по отношению к контролю; *p*₁ – уровень статистической значимости до облучения внутри соответствующей группы.

рассчитывали: среднее значение полученных величин (*X*), ошибка среднего (*m*), медиана (*Me*), верхний и нижний квартили (*Q*₁, *Q*₃), использовались критерии сравнения, включающие тест Фридмана и Краскела–Уолиса. Для оценки нормальности распределения применялся тест Шапиро–Уилка. При принятии гипотез о различии уровень статистической значимости составил менее 5% (*p* < 0.05) [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные эксперименты позволили установить некоторые закономерности в изменении пролиферативной активности МСК после их облучения наносекундным ИПМИ (13 Гц, пППМ 140 Вт/см²) с разным количеством импульсов (табл. 1).

В контроле за счет пролиферации количество МСК естественным образом увеличивалось на 1.7% через 24 ч после начала и на 23.1% через 72 ч (табл. 1).

После облучения культуры клеток 4000 импульсов ИПМИ пролиферация усиливалась: через сутки на 18% и через трое суток на 36%. Воз-

действие на культуру 1000 импульсов ИПМИ инициировало слабую, статистически не значимую фазную реакцию: торможение пролиферации на 4% через 24 ч и стимуляцию на 12% через 72 ч после проведенного облучения. Данная тенденция к слабому торможению пролиферации через сутки после облучения может иметь принципиально важное значение (табл. 1).

Наиболее выраженное влияние на пролиферацию МСК оказывало воздействие с наименьшим количеством импульсов. Через 24 ч после использования 100 импульсов пролиферация усилилась на 44%, а через 72 ч эффект стимуляции достиг 56%. Самая кратковременная экспозиция 50 импульсами обеспечила самое сильное стимулирующее влияние на пролиферацию МСК, что увеличило количество клеток через 24 ч на 69% и после трех суток – на 84%. Подобная динамика реагирования на кратковременные воздействия иллюстрирует однозначное стимулирующее влияние наносекундного ИПМИ при малом количестве импульсов, в то время как воздействие 4000 импульсов было существенно менее выражено, а облучение 1000 и 500 импульсами по динамике мало

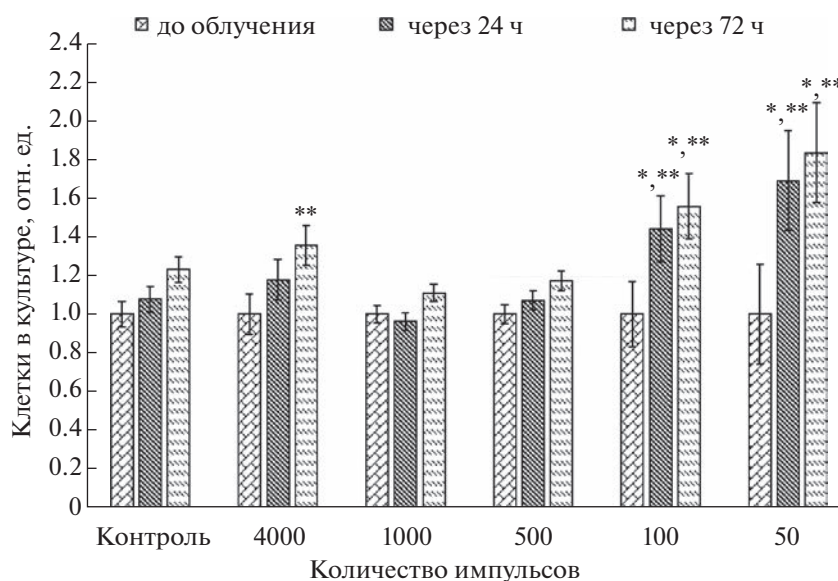


Рис. 1. Изменение пролиферации мезенхимальных стволовых клеток после воздействия наносекундным ИПМИ (пППМ 140 Вт/см², частота повторения импульсов 13 Гц).

Примечание. Представлены среднеарифметические значения относительного показателя количества клеток в культуре $\pm$ ошибка среднего. * Различия статистически значимы по отношению к показателям контрольных культур ($p \leq 0.05$); ** различия статистически значимы по отношению к показателю облученных культур до облучения внутри соответствующей группы ($p \leq 0.05$).

Fig. 1. Changes in the proliferation of mesenchymal stem cells after exposure by nanosecond RPM (pPPD 140 W/cm², pulse repetition rate 13 Hz).

Note. Arithmetic mean values of the relative index of the number of cells in culture $\pm$ error of the mean presented.

* Differences are statistically significant in relation to the indicators of control cultures ($p \leq 0.05$); ** differences are statistically significant in relation to the indicator of irradiated crops before irradiation within the corresponding group ($p \leq 0.05$).

отличались от показателей пролиферации в контроле (табл. 1).

Облучение клеток наносекундным ИПМИ индуцировало изменение их пролиферации, но динамика изменений полностью определялась количеством использованных импульсов (рис. 1).

Статистическое оценивание эффектов влияния ИПМИ на пролиферацию МСК выявило высокий уровень значимости различий реагирования клеток на воздействие в зависимости от количества импульсов (табл. 1). При этом статистически наиболее значимые различия выявились после облучения культур малым количеством импульсов в сравнении с более продолжительными воздействиями и контролем.

Анализ полученных результатов выявил еще одну особенность реагирования МСК на воздействия именно малым количеством импульсов. Увеличение количества пролиферирующих клеток через 24 ч после воздействия оказалось не пропорционально большим по времени (72 ч) после облучения (рис. 1).

Таким образом, потенциал стимулирующего пролиферацию МСК влияния реализуется сразу же после воздействия малым количеством импульсов и не выявляется при больших экспозици-

ях. Итоговая реакция как баланс двух процессов, по-видимому, имеет сложную, многостадийную схему формирования эффекта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные, во-первых, подтвердили ранее сделанное заключение о возможности влияния однократного воздействия низкоинтенсивного ИПМИ на пролиферацию стволовых клеток [10, 11]. Представляется, что первичный физический механизм влияния имеет нетепловую природу, особенно в условиях воздействия малым количеством экспозиций, когда полностью отсутствовали признаки повышения температуры. При использованной частоте повторения импульсов 13 Гц и интенсивности ИПМИ 140 Вт/см² нагрев в клеточной культуре после воздействия 4000 импульсов не превышал 0.1°C. На линейном участке роста температуры продолжительностью 40–50 с скорость нагрева была оценена приблизительно как 0.002 градуса за секунду. На основе полученной скорости роста температуры было рассчитано значение удельной поглощенной мощности (УПМ), которая составила около 1.0 Вт/кг. Естественно, что при более кратковременных воздей-

ствиях на объект (100 и 50 импульсов) измеряемое повышение температуры отсутствовало. Была проведена оценка расчетного прироста температуры на основе скорости нагрева, и при экспозициях 100 импульсов (8 с) и 50 импульсов (4 с) перегрев клеток не превышал 0.016 и 0.008 градуса. Полученные оценки определенно указывали на нетепловой механизм формирования эффекта, физическая природа которого пока не определена.

Во-вторых, была экспериментально подтверждена зависимость формируемого эффекта от количества воздействующих импульсов, что может способствовать оптимизации дизайна схем экспериментов для достижения определенных результатов исследования. При этом остается понять и объяснить, почему большая стимуляция пролиферации МСК обеспечивается воздействиями с меньшим количеством электромагнитных импульсов.

Увеличение количества МСК в контроле на 1.7% через 1 сут и на 23% через 3 сут после начала эксперимента естественным образом происходило за счет пролиферации. Однако наличие тенденции к развитию фазной реакции воздействием на культуру 1000 импульсов ИПМИ: торможение пролиферации на 4% через сутки и стимуляцию на 12% через 3 сут, может иметь принципиально важное значение при рассмотрении предполагаемого механизма влияния. Физиологический механизм формирования эффекта ИПМИ на МСК можно рассматривать как результат баланса контроля скорости пролиферации двумя противоположно регулирующими молекулярно-клеточными системами, запускаемыми воздействием ИПМИ. При этом система, ответственная за активацию пролиферации, является менее инерционной, с более быстрой кинетикой срабатывания, и по этой причине основной прирост скорости пролиферации после воздействия 100 и 50 импульсов ИПМИ происходит через 1 сут после воздействия. Однако система ингибирования пролиферации запускается с некоторой задержкой и при 1000-импульсном воздействии она срабатывает и препятствует усилению пролиферации. После воздействия 500 импульсами ИПМИ система торможения срабатывает в меньшей степени и поэтому скорость пролиферации оказывается близка к значениям контроля.

К сожалению, пока нет возможности четко идентифицировать конкретные мишени стимуляции или ингибирования. Из общих соображений, согласно постулатам системной биологии, на поведение клеток сильно влияет их локальное окружение или ниша (niches) [20, 21]. Поэтому окружение стволовых клеток влияет на их самообновление, адгезию к белкам внеклеточного матрикса, контакт с соседними клетками, существенным является также воздействие секретиру-

емых или физических факторов [20, 21]. Следовательно, важно идентифицировать сигналы окружения, которые и управляют дифференцированием стволовых клеток.

В управлении дифференцированием клеток необходимо рассматривать не только пути передачи сигналов, но и время их проведения, уровень и длительность конкретного сигнала, поскольку эти переменные влияют на сам физиологический клеточный ответ [22], в реализации чего ключевую роль могут играть ионы кальция [23].

Можно предположить, что использованное в исследовании ИПМИ с малым количеством импульсов (100 и 50) активировало сигнальные системы окружения клеток костного мозга, и это стимулировало активацию пролиферации. Последнее обстоятельство весьма интересно с той точки зрения, что по модели Эйди эффекты модулированных электромагнитных излучений во многом обусловлены Ca^{2+} зависимыми процессами [24]. Возможно, наблюдаемые различные физиологические проявления клеточной активности связаны с наличием эндогенных волн Ca^{2+} , регулирующих самые разнообразные внутриклеточные процессы, в том числе и пролиферацию, а также участвующих во внеклеточных взаимодействиях МСК [23, 25, 26].

Исходя из задач разработки и управления технологиями получения стволовых клеток посредством импульсно-периодического микроволнового излучения, необходимо, помимо установления оптимальных значений интенсивности и частоты повторения импульсов, определять также оптимальное количество импульсов ИПМИ применительно к различным ситуациям [27]. Одной из практически важных задач клеточной терапии является быстрое, оперативное получение значительного количества замещающих поврежденную ткань клеток, репродуцируемых из стволовых, и это может быть успешно реализовано посредством наносекундной импульсной технологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Burdon T.J., Paul A., Noiseux N. et al.* Bone marrow stem cell derived paracrine factors for regenerative medicine: current perspectives and therapeutic potential // *Bone Marrow Res.* 2011. V. 2011. P. 207326. <https://doi.org/10.1155/2011/207326>
2. *Marfia G., Navone S.E., Di Vito C. et al.* Mesenchymal stem cells: potential for therapy and treatment of chronic non-healing skin wounds // *Organogenesis.* 2015. V. 11. № 4. P. 183–206. <https://doi.org/10.1080/15476278.2015.1126018>
3. *Foubert P., Gonzalez A.D., Teodosescu S. et al.* Adipose-derived regenerative cell therapy for burn wound healing: a comparison of two delivery methods // *Adv*

- Wound. Care. 2016. V. 5. № 7. P. 288–298.
<https://doi.org/10.1089/wound.2015.0672>
4. *Fathke C., Wilson L., Hutter J. et al.* Contribution of bone marrow-derived cells to skin: collagen deposition and wound repair // *Stem. Cells*. 2004. V. 22. № 5. P. 812–822.
<https://doi.org/10.1634/stemcells.22-5-812>
 5. *Chino T., Tamai K., Yamazaki T. et al.* Bone marrow cell transfer into fetal circulation can ameliorate genetic skin diseases by providing fibroblasts to the skin and inducing immune tolerance // *Am. J. Pathol.* 2008. V. 173. № 3. P. 803–814.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070977>
 6. *Sasaki M., Abe R., Fujita Y. et al.* Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type // *J. Immunol.* 2008. V. 180. № 4. P. 2581–2587.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.4.2581>
 7. *Кереев А.В., Большаков М.А., Ходанович М.Ю. и др.* Оценка реакции мозга мышей на воздействие наносекундных микроволновых импульсов по экспрессии белка c-fos // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017. Т. 57. № 2. С. 179–184. [*Kereya A.V., Bolshakov M.A., Khodanovich M.Yu. et al.* Evaluation of mice brain reactions after nanosecond microwave pulses using c-fos expression // *Radiacionnaya Biologiya. Radioekologiya*. 2017. V. 57. № 2. P. 179–184. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.7868/S0869803117020072>
 8. *Кереев А.В., Большаков М.А., Жаркова Л.П. и др.* Поведенческая активность и уровень кортикостерона в сыворотке крови мышей в динамике семидневного воздействия наносекундным импульсным микроволновым излучением // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021. Т. 61. № 2. С. 168–174. [*Samoilova A.V., Bolshakov M.A., Zharkova L.P. et al.* Behavioral activity and corticosterone level in the mice blood serum during the 7-day exposure to nanosecond microwave pulses // *Radiacionnaya Biologiya. Radioekologiya*. 2021. V. 61. № 2. P. 168–174. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.31857/S0869803121020107>
 9. *Кереев А.В., Большаков М.А., Жаркова Л.П. и др.* Эффект воздействия наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения на эпидидимальную жировую ткань мышей // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014. Т. 54. № 6. С. 606–612. [*Kereya A.V., Bolshakov M.A., Zharkova L.P. et al.* Effekt vozdeystviya nanosekundnogo impul'sno-periodicheskogo mikrovolnovogo izlucheniya na epididimal'nyu zhirovuyu tkan' myshej // *Radiacionnaya Biologiya. Radioekologiya*. 2014. V. 54. № 6. P. 606–612. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.7868/S0869803114060071>
 10. *Кереев А.В., Гостюхина А.А., Межеричский С.А. и др.* Пролиферативная активность клеток костного мозга крыс после облучения наносекундным импульсно-периодическим микроволновым излучением // *Совр. вопр. биомедицины*. 2019. Т. 3. № 2 (7). С. 6–22. [*Kereya A.V., Gostyukhina A.A., Mezheritsky S.A. et al.* Proliferative activity of bone marrow mononuclear cells of rats after irradiation by nanosecond microwave pulses // *Sovremennye voprosy biomeditsiny*. 2019. V. 3. № 2 (7). P. 6–22. (In Russ.)].
 11. *Самойлова А.В., Гостюхина А.А., Большаков М.А. и др.* Возможности управления пролиферацией гемопоэтических стволовых клеток посредством наносекундных импульсных микроволн // *Совр. Вопр. биомедицины*. 2021. Т. 5. № 1 (14). С. 15. [*Samoilova A.V., Gostyukhina A.A., Bolshakov M.A. et al.* Possibilities to control the proliferation of hematopoietic stem cells after irradiation by nanosecond microwave pulses // *Sovremennye voprosy biomeditsiny*. 2021. V. 5. № 1 (14). P. 15. (In Russ.)].
https://doi.org/10.51871/2588-0500_2021_05_01_15
 12. *Князева И.Р., Большаков М.А., Кутенков О.П. и др.* Mitochondrial respiration after exposure to nanosecond microwave pulses: dependence on the number of pulses // *Изв. высш. учеб. заведений. Физика*. 2016. Т. 59. № 9–2. С. 70–73. [*Knyazeva I.R., Bolshakov M.A., Kutenkov O.P.* Mitochondrial respiration after exposure to nanosecond microwave pulses: dependence on the number of pulses // *Russian Physics Journal*. 2016. V. 59. № 9–2. P. 70–73 (In Russ.)]
 13. *Жаркова Л.П., Князева И.Р., Большаков М.А. и др.* Ингибирование дыхания митохондрий после воздействия наносекундным рентгеновским излучением с разным количеством импульсов // *Международ. науч.-практ. конф. “Современные парадигмы научных воззрений”*. Санкт-Петербург, 2016. С. 6–8. [*Zharkova L.P., Knyazeva I.R., Bolshakov M.A. et al.* Ingibirovanie dyhaniya mitohondriy posle vozdeystviya nanosekundnym rentgenovskim izlecheniem s raznym kolichestvom impul'sov // *Mezhdunar. nauchno-prakt. konf. “Sovremennye paradigmy nauchnyh voz-zrenij”*. (Conf. proc.) Sankt-Peterburg, 2016. P. 6–8. (In Russ.)]
 14. *Zharkova L.P., Romanchenko I.V., Bolshakov M.A., Rostov V.V.* Effect of nanosecond RF pulses on mitochondrial membranes // *Russian Physics Journal*. 2017. V. 60. № 8. P. 1314–1318.
<https://doi.org/10.1007/s11182-017-1214-4>
 15. *Шахов В.П. и др.* Введение в методы культуры клеток, биоинженерии органов и тканей. Томск: STT, 2004. 386 с. [*Shahov V.P. i dr.* Vvedenie v metody kul'tury kletok, bioinzhenerii organov i tkanej. Tomsk: STT, 2004. 386 s. (In Russ.)]
 16. *РФ ГОСТ Р-53434-2009* Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ, 2010. (In Russ.)]
 17. *Klimov A.I., Eltchaninov A.A., Konobeeva E.Yu.* Measurements of Parameters of X-Band High-Power Microwave Pulses // *Russian Physics Journal*. 2006. V. 49. № 11. P. 431–434.
 18. *Bolshakov M.A., Alekseev S.I.* Bursting Responses of Lymnaea Neurons to Microwave Radiation // *Bioelectromagnetics*. 1992. V. 13. № 3. P. 119–129.
<https://doi.org/10.1002/bem.2250130206>
 19. *Медик В.А.* Статистика в медицине и биологии. М.: Медицина, 2000. 412 с. [*Medic V.A.* Statistics in medicine and biology. M.: Medicine, 2000. 412 p. (In Russ.)]
 20. *Watt F.M., Hogan B.L.M.* Out of Eden: Stem Cells and Their Niches // *Stem. Cell Res. Ethics*. 2000. V. 287.

- P. 1427–1430.
<https://doi.org/10.1126/science.287.5457.1427>
21. Morrison S.J., Spradling A.C. Stem cells and niches: Mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life // *Cell*. 2008. V. 132. P. 598–611.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.038>
 22. Silva-Vargas V., Lo Celso C., Giangreco A. et al. Beta-catenin and Hedgehog signal strength can specify number and location of hair follicles in adult epidermis without recruitment of bulge stem cells // *Dev Cell*. 2005. V. 9. № 1. P. 121–31.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.04.013>
 23. Москвин С.В., Ключников Д.Ю., Антипов Е.В и др. Воздействие непрерывного низкоинтенсивного лазерного излучения красного (635 нм) и зеленого (525 нм) спектров на мезенхимальные стволовые клетки человека in vitro: обзор литературы и собственные исследования // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016. № 2. С. 32–42. [Moskvin S.V., Klyuchnikov D.Yu., Antipov E.V. et al. The influence of continuous low-intensity laser radiation of the red (635 nm) and red (525 nm) spectra on the human mesenchymal stem cells in vitro: a review of the literature and the results of original investigations // *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. 2016. № 2. P. 32–42. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.17116/kurort2016232-42>
 24. Adey W.R. Biological effects of electromagnetic fields // *J. Cell. Biochem*. 1993. V. 51. № 4. P. 410–416.
 25. Chen Y., Bai B., Zhang S. et al. Effects of parathyroid hormone on calcium ions in rat bone marrow mesenchymal stem cells // *BioMed. Res. Int*. 2014.
<https://doi.org/10.1155/2014/258409>
 26. Kim T.J., Joo C., Seong J. et al. Distinct mechanisms regulating mechanical force-induced Ca(2+) signals at the plasma membrane and the ER in human MSCs // *eLife*. 2015.
<https://doi.org/10.7554/eLife.04876>
 27. Samoylova A., Gostyukhina A., Rostov V. et al. Dynamics of burn wound healing in rats irradiated by nanosecond microwave pulses // *Biomed. J. Sci. Techn. Res*. 2020. V. 32. № 2. P. 24791–24792.
<https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.32.005216>

Stimulation of Mesenchymal Stem Cells Proliferation from the Femur of Wistar Rats by Nanosecond Microwave Radiation: Dependence on the Number of Pulses

A. A. Gostyuhina^{a,b,c}, M. A. Bolshakov^{a,c}, A. V. Samoylova^{a,c,d,#}, O. S. Doroshenko^{b,c}, M. V. Svetlik^{c,d}, O. P. Kutenkov^a, K. V. Zaitsev^b, and V. V. Rostov^a

^aInstitute of High Current Electronics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

^bFederal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

^cNational Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

^dSiberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia

#e-mail: kereya21@mail.ru

The effect of nanosecond repetitively pulsed microwave radiation (RPM, 50–4000 pulses, pulse repetition rate of 13 Hz, peak power flux density of 140 W/cm², carrier frequency of 10 GHz) on the stimulation of mesenchymal stem cells (MSC) proliferation was studied. The effect of exposure was assessed by the change in the number of cells in the culture after a single irradiation with a different number of pulses. The most pronounced effect exerted by the impact with 100 and 50 pulses, and the effect is realized with a maximum speed after 24 hours.

Keywords: mesenchymal stem cells, stimulation of proliferation, nanosecond microwave pulses, number of pulses, rats

УДК 539.163:59.009:59.085:574.2

СОДЕРЖАНИЕ ТОРИЯ В НАЗЕМНЫХ И ПРЕСНОВОДНЫХ ОРГАНИЗМАХ: ОБЗОР МИРОВЫХ ДАННЫХ

© 2023 г. С. В. Фесенко^{1,*}, Е. С. Емлютина¹¹ Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск, Россия

*e-mail: Corwin_17F@mail.ru

Поступила в редакцию 29.09.2022 г.

После доработки 12.10.2022 г.

Принята к публикации 09.11.2022 г.

Представлен обзор данных о концентрациях тория в тканях наземных и пресноводных организмов. Показано, что концентрация ^{232}Th в тканях животных изменяется в широких пределах, отражая концентрации тория в окружающей среде. Концентрации тория в тканях сельскохозяйственных животных варьируют от 0.9×10^{-4} до 2.1×10^{-2} Бк/кг для регионов с нормальным ториевым фоном и от 3.1×10^{-2} до 1.4×10^{-1} Бк/кг (сырая масса) в районах с повышенными концентрациями тория в почве. Более высокие значения отмечаются в тканях диких животных. Наибольшие значения концентрации ^{232}Th отмечены в скелете, за которым следовали легкие, почки, печень и, наконец, мышцы. Отмечена тенденция к большему накоплению тория в видах, занимающих более высокое положение в трофических цепях. Показано, что в условиях обычного фона концентрация ^{232}Th в рыбе может достигать 1.0×10^{-1} Бк/кг (сырая масса), а в районах высокого ториевого фона эта величина может быть до 100 раз выше. Полученные результаты показывают важность изучения переноса тория по пищевым цепочкам и необходимость учета изученных закономерностей при оценке последствий радиоактивного загрязнения окружающей среды.

Ключевые слова: торий, уран, обзор, животные, продукты животноводства, пресноводные рыбы**DOI:** 10.31857/S0869803123010071, **EDN:** JXETZL

Концентрации изотопов тория в тканях животных варьируют в широких пределах из-за различий в фоновых уровнях содержания этих радионуклидов в почвах, природных условиях и особенностях ведения сельского хозяйства [1–3]. Основными источниками поступления радионуклидов в организм животного являются корма, вода, а также частицы почвы. Поступив в желудочно-кишечный тракт животного (ЖКТ), часть радионуклидов всасывается в кровь, а оставшаяся доля радионуклидов выводится из организма с фекальными массами [1]. Таким образом, абсорбция радионуклидов в ЖКТ является первым этапом при поступлении радионуклидов в организм животных, а величина коэффициента всасывания определяет накопление радионуклидов в органах и тканях. Вследствие малой подвижности тория в окружающей среде обычно считается, что его всасывание в ЖКТ является достаточно низким. МКРЗ, обобщая доступные данные, относит торий к группе радионуклидов, таких как Pu, Ce, Np, Am и Cm, характеризующихся наименьшим всасыванием тория в желудке человека [2].

Вследствие этого накопление тория в органах и тканях животных в обычных условиях невели-

ко, а данные о накоплении этого радионуклида животными очень ограничены. Довольно редки и работы, посвященные накоплению тория в пресноводных экосистемах: рыбах, амфибиях, земноводных. В то же время во многих сценариях загрязнения окружающей среды торий играет важную роль в облучении населения и природных организмов [3], что и определяет необходимость обобщения данных о концентрациях тория в тканях наземных и водных организмов, а также в соответствующих продуктах. Важным является и обобщение информации о содержании тория в некоторых субпродуктах, таких как печень и почки животных, которые также являются компонентами рациона человека [3]. Учитывая, что эти субпродукты во многих случаях вносят значимый вклад в облучение населения, анализ этих данных необходим для корректной оценки риска радиоактивного загрязнения окружающей среды для человека и биоты.

Также как и в наших предыдущих публикациях [4, 5], концентрации тория в сельскохозяйственных животных и природных организмах представлены как для областей с фоновым содержанием тория в окружающей среде, так и для областей с концентрациями тория в окружающей

среде, существенно превышающими фоновые уровни, которые определяются как антропогенной деятельностью: добычей урана, угля, алюминия или редких металлов, так и высоким естественным ториевым фоном [6].

Для территорий с нормальным содержанием тория в окружающей среде значительная часть данных была получена в результате измерений его содержания в продуктах животноводства, используемых человеком.

Представленная статья, основной целью которой было обобщение данных о содержании тория в тканях животных и природных организмов, является логическим развитием публикаций, содержащих обзор мировых данных о содержании изотопов тория в почве, атмосфере, поверхностных водах и растениях [4, 5].

СОДЕРЖАНИЕ ТОРИЯ В ТКАНЯХ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ

Существующие данные по концентрациям тория в органах и тканях домашних животных получены в основном для территорий с фоновым содержанием тория в почвах. Концентрации активности ^{232}Th в мясе (мышцах) животных варьировали от $(4.4 \pm 1.0) \times 10^{-4}$ в свинине [7] до $(2.4 \pm 0.2) \times 10^{-3}$ Бк/кг в говядине [9] (табл. 1). В то же время достоверных статистических различий между содержанием ^{232}Th в мышцах рогатого скота (КРС), свинины и кур не выявлено. Также не были выявлены статистически достоверные различия между концентрациями изотопов тория в яйце и мышцах кур [9, 10].

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что концентрация ^{232}Th в молоке КРС примерно в 4 раза меньше, чем в говядине, что практически совпадает с аналогичным отношением для изотопов цезия. Близкими к этой величине являются и отношения концентраций в молоке и мышцах и для других изотопов тория — ^{228}Th и ^{230}Th . Необходимо отметить, что эти соотношения справедливы только для регионов с фоновыми уровнями содержания тория в почвах, в которых концентрации тория в почвах достаточно близки. Для регионов с повышенным содержанием тория в окружающей среде отношения содержания этого радионуклида в молоке к его концентрации в мясе КРС могут существенно варьировать в зависимости от концентраций тория в почвах районов, в которых были отобраны пробы продукции.

Концентрации ^{232}Th в костной ткани животных варьируют в достаточно узком диапазоне $(2.0\text{--}20.0) \times 10^{-3}$ Бк/кг (сырая масса), значительно превышая концентрации этого радионуклида в мышцах (табл. 1).

Более высокие концентрации ^{232}Th отмечены в тканях животных регионов с повышенным содержанием тория в окружающей среде. Чрезвычайно высокие концентрации тория $(2.6 \pm 1.2) \times 10^{-1}$ Бк/л в молоке были отмечены в Индии в районе с повышенным содержанием естественных тяжелых радионуклидов в почве [12]. Концентрации ^{232}Th в почве этого региона варьируют от 290 до 480 Бк/кг (сухая масса) со средним значением 430 Бк/кг [12], что более чем в 10 раз выше среднемирового значения для территорий с фоновым содержанием тория в почвах ($2\text{--}30$ Бк кг^{-1} , сухой массы) [6]. Значительные уровни содержания ^{232}Th в молоке $(2.8 \times 10^{-2}$ Бк/л) отмечены и в регионе плато Покос де Калдас в Бразилии [11]. Для территории Польши с содержанием тория в почве близком к фоновому концентрации ^{232}Th в молоке $(6.0\text{--}28.1) \times 10^{-4}$ Бк/л были более чем на порядок величины ниже.

По данным НКДАР концентрация ^{232}Th в молоке, производимом в различных странах, варьирует от 2.7×10^{-4} до 1.2×10^{-3} Бк/кг (сырая масса), при этом в качестве референтного значения для радиологических оценок предложено использовать 3.0×10^{-4} Бк/кг (сырая масса) [6]. Данные, представленные в табл. 1 для концентраций ^{232}Th в молоке в регионах с естественным ториевым фоном $(6.0\text{--}12.0) \times 10^{-4}$, существенно превышают референтное значение, хотя и находятся в диапазоне значений, приведенных в отчете НКДАР. В то же время средние данные по содержанию ^{232}Th в мышцах животных, оцененные на основе данных табл. 1 для территорий с нормальным естественным радиационным фоном, довольно близки к референтному значению для мяса 1 мБк/кг, представленном в отчете НКДАР.

Справочные значения изотопов тория ^{228}Th и ^{230}Th в молоке и мясных продуктах, также представленные в публикации НКДАР [6], составляют 0.3×10^{-3} и 0.5×10^{-3} Бк/кг в молоке и 1.0×10^{-3} и 2.0×10^{-3} Бк/кг в мясе, а отношение концентраций ^{230}Th и ^{232}Th примерно равно двум [6]. Отношения концентраций ^{228}Th , ^{230}Th в молоке к концентрациям ^{232}Th , рассчитанные на основе данных табл. 1, варьировали от 1.4 до 117.8 для $^{228}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ и от 0.2 до 7.5 для $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$. В случае же, если чрезвычайно высокое значение ^{228}Th в кости крупного рогатого скота 0.53 Бк/кг, представленное в работе [7], исключить из этой оценки, то диапазон отношений концентраций $^{228}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ составит 1.4–13.3. Отметим, что довольно высокие значения отношения концентраций ^{228}Th и ^{232}Th были ранее получены нами для растений [5], что указывает на то, что более высокие концентрации активности ^{228}Th у животных могут наблюдаться не только из-за прямого поступления

Таблица 1. Концентрации тория в тканях домашних животных (Бк/кг, сырая масса)**Table 1.** Thorium concentrations in tissues of domestic animals (Bq/kg, fresh mass)

Вид животных	Ткани	Страна	^{228}Th	^{230}Th	^{232}Th	Ссылки
Территории с фоновым содержанием тория в окружающей среде						
КРС	Кости	Германия	$(5.3 \pm 1.2) \times 10^{-1}$	$(9.7 \pm 1.5) \times 10^{-3}$	$(4.5 \pm 2.2) \times 10^{-3}$	[7]
КРС	Кости	США	—	$(9.0-160.0) \times 10^{-3}$	$(2.0-23.6) \times 10^{-3}$	[8]
КРС	Почки	США	—	$(4.2-1.5) \times 10^{-2}$	$(2.5-3.6) \times 10^{-3}$	[8]
КРС	Печень	США	—	$(2.2-2.4) \times 10^{-3}$	$(3.4-22) \times 10^{-4}$	[8]
КРС	Легкие	США	—	$(0.3-2.2) \times 10^{-2}$	$(5.9-88.1) \times 10^{-4}$	[8]
КРС	Молоко	Польша	$(1.4 \pm 0.4) \times 10^{-3}$	$(0.8 \pm 0.4) \times 10^{-3}$	$(0.6 \pm 0.05) \times 10^{-3}$	[9]
	Молоко	Польша	$(2.6 \pm 0.4) \times 10^{-3}$	$(1.2 \pm 0.2) \times 10^{-3}$	$(1.2 \pm 0.2) \times 10^{-3}$	[10]
КРС	Мышцы	Польша	$(6.3 \pm 1.5) \times 10^{-3}$	$(2.9 \pm 0.25) \times 10^{-3}$	$(2.4 \pm 0.2) \times 10^{-3}$	[9]
КРС	Мышцы	Германия	$(1.3 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	$(6.0 \pm 1.0) \times 10^{-4}$	$(0.9 \pm 0.2) \times 10^{-4}$	[7]
КРС	Мышцы	Польша	$(4.9 \pm 0.5) \times 10^{-3}$	$(3.0 \pm 0.4) \times 10^{-3}$	$(3.6 \pm 0.4) \times 10^{-3}$	[10]
КРС	Мышцы	США	—	$(1.3 \pm 1.0) \times 10^{-3}$	$(5.6-6.7) \times 10^{-4}$	[8]
Куры	Яйца	Польша	$(2.0 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	$(1.5 \pm 0.15) \times 10^{-3}$	$(1.5 \pm 0.3) \times 10^{-3}$	[9]
Куры	Яйца	Польша	$(2.3 \pm 0.3) \times 10^{-2}$	$(1.6 \pm 0.6) \times 10^{-3}$	$(2.5 \pm 0.3) \times 10^{-3}$	[10]
Куры	Мышцы	Польша	$(3.8 \pm 0.4) \times 10^{-3}$	$(2.0 \pm 0.7) \times 10^{-3}$	$(1.3 \pm 0.3) \times 10^{-3}$	[9]
Куры	Мышцы	Польша	$(2.5 \pm 0.8) \times 10^{-3}$	$(2.1 \pm 0.68) \times 10^{-3}$	$(1.7 \pm 0.6) \times 10^{-3}$	[10]
Свиньи	Кости	Германия	$(5.0 \pm 0.4) \times 10^{-2}$	$(1.1 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	—	[7]
Свиньи	Мышцы	Германия	$(1.1 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	$(8.0 \pm 0.1) \times 10^{-4}$	$(4.4 \pm 1.0) \times 10^{-4}$	[7]
Свиньи	Мышцы	Польша	$(5.7 \pm 0.7) \times 10^{-3}$	$(2.7 \pm 0.3) \times 10^{-3}$	$(1.8 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	[9]
Свиньи	Мышцы	Польша	$(2.4 \pm 0.4) \times 10^{-3}$	$(7.3 \pm 3.0) \times 10^{-4}$	$(5.2 \pm 2.0) \times 10^{-4}$	[10]
Территории с повышенным содержанием тория в окружающей среде						
КРС	Молоко	Бразилия		1.5×10^{-2}	2.8×10^{-2}	[11]
КРС	Молоко	Индия			$(2.6 \pm 1.2) \times 10^{-1}$	[12]
КРС	Мышцы	Бразилия		5.6×10^{-2}	1.1×10^{-1}	[11]
КРС	Мышцы	Индия			$(1.2 \pm 0.4) \times 10^{-1}$	[12]
КРС	Мышцы	Индия			1.4×10^{-1}	[13]
Куры	Яйца	Бразилия		1.5×10^{-1}	2.8×10^{-1}	[11]
Куры	Мышцы	Бразилия		1.6×10^{-2}	3.1×10^{-2}	[11]

^{228}Th в продукцию, но и накопления в продукции ^{228}Ac и его последующего распада с переходом по цепочке в ^{228}Th во время ее хранения.

Это позволяет сделать вывод об отсутствии равновесия между изотопами тория в тканях животных и продукции животноводства и показывает необходимость прямых измерений всех изотопов этого радионуклида при оценке риска загрязнения окружающей среды тяжелыми естественными радионуклидами.

Вариабельность между концентрациями ^{230}Th и ^{232}Th в тканях животных является ожидаемой и определяется как различием между концентраци-

ями ^{238}U и ^{232}Th в почвах, так и отличиями в накоплении урана и тория растениями. Среднее значение отношений концентраций ^{230}Th к ^{232}Th в продуктах животного происхождения по данным табл. 1 равно 2.0 ± 1.7 , что достаточно хорошо согласуется с аналогичным отношением концентраций $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ в растениях [5] и соответствует данным НКДАР [6].

Как и уран, торий в значительной степени удерживается в скелете. Согласно данным работы [7], концентрации ^{232}Th в костях крупного рогатого скота равны $(4.5 \pm 2.2) \times 10^{-3}$ Бк/кг (сырая масса). Это значение было примерно в 5 раз вы-

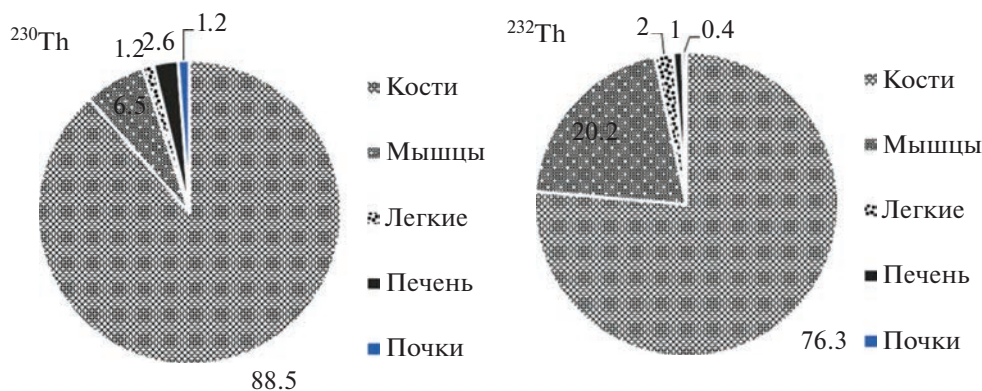


Рис. 1. Распределение изотопов тория между органами бычков. По данным работы, % от содержания в организме [14].
Fig. 1. Thorium isotope distribution between steers organs, % of the total content in the body. According to [14].

ше, чем средняя концентрация тория в мягких тканях животных $((0.9 \pm 0.2) \times 10^{-4}$ Бк/кг сырой массы) [7].

Несколько меньшие значения содержания изотопов тория в тканях КРС были получены на основе изучения поступления тяжелых естественных радионуклидов в ткани крупного рогатого скота, проведенного в районе повышенного содержания тория в почве штата Нью-Йорк [14]. Концентрации изотопов тория в почве региона исследований составляли 37.6, 43.0 и 38.4 Бк/кг (сухая масса) для ^{232}Th , ^{230}Th и ^{228}Th соответственно. Средние концентрации ^{232}Th и ^{230}Th в тканях животных варьировали от 0.6×10^{-3} до 2.4×10^{-2} Бк/кг (сырая масса) и от 1.3×10^{-3} до 0.9 Бк/кг (сырая масса) соответственно. Наибольшие значения концентрации ^{232}Th отмечены в костях (20¹), за которыми следовали легкие (7), почки (5), печень (3) и, наконец, мышцы (1).

Основываясь на этих данных, Линсалата оценил распределение ^{230}Th и ^{232}Th между органами бычков [14] (рис. 1). Из данных рис. 1 видно, что изотопы тория накапливаются в основном в костях, затем в мышцах, в то время как накопление тория в легких, почках и печени является низким.

СОДЕРЖАНИЕ ТОРИЯ В ТКАНЯХ ДИКИХ ЖИВОТНЫХ

В последние годы количество данных о концентрациях тория в диких видах животных значительно увеличилось. Следуя подходу, предложенному в публикации 108 МКРЗ [15] для референтных организмов, такая информация часто предоставляется на основе содержания радионуклидов в организме в целом, без дифференциации между различными тканями (табл. 2). В первую очередь это

связано с тем, что целью использования этой информации является оценка доз облучения биоты. В то же время в литературе имеются и работы, в которых проводится дифференция содержания тория между отдельными органами и тканями (табл. 2) [7, 16]. Важным выводом, следующим из этих исследований, является то, что общие закономерности распределения тория в тканях диких млекопитающих аналогичны закономерностям, отмеченным для домашних животных. Так, данные по содержанию ^{232}Th в копытах, рогах, костях и мясе оленей в Сербии составили 4.0×10^{-2} , 3.3×10^{-2} , $(3.1-8.3) \times 10^{-3}$ и 1.6×10^{-3} Бк/кг (сырая масса) соответственно, и они достаточно близки к содержанию тория в аналогичных тканях у крупного рогатого скота [16].

Наименьшие концентрации тория отмечены у млекопитающих, довольно низкие концентрации тория характерны для холоднокровных организмов — амфибий и рептилий, более высокие концентрации этого радионуклида отмечены в насекомых, птицах и дождевых червях (рис. 2).

Представленные выше данные для природных организмов даны для зоны умеренного климата, для районов с фоновым содержанием тория в почве. В работе [25] приведены данные о концентрациях естественных радионуклидов в тканях животных, составляющих традиционную пищу аборигенов в районе реки Аллигатор в северной Австралии (рис. 3). Район исследований относится к тропической зоне Австралии с повышенным естественным радиоактивным фоном; району, в котором проводятся работы по добыче урана. Данные по концентрациям изотопов урана и тория были предоставлены для традиционных продуктов питания аборигенов (рыба, буйвол, свинья, гусь, полевая змея, гоанна², черепаха и прес-

¹ Концентрации ^{232}Th в органах животных нормированы на концентрацию этого элемента в мышцах.

² Один из видов ящериц рода *Varanus*, обитающих в Австралии.

Таблица 2. Концентрации тория в тканях диких животных в районах фонового содержания тория в окружающей среде, Бк/кг (сырая масса)**Table 2.** Thorium concentrations in wildlife tissues in background thorium areas, Bq/kg (fresh mass)

Вид	Ткани	Страна	^{230}Th	^{232}Th	Ссылки
Амфибия	Организм в целом	Россия		0.03	[17]
Амфибия (Лягушка)	Организм в целом	Англия		0.18	[18]
Амфибия	Организм в целом	Общее		0.018	[18]
Медведь	Кости	Сербия		$(3-10) \times 10^{-3}$	[16]
Медведь	Мышцы	Сербия		1.6×10^{-3}	[16]
Птицы	Организм в целом	Сербия	0.03	0.2	[19]
Птицы	Организм в целом	Англия		0.069	[18]
Птицы (Хищные)	Организм в целом	Россия		0.21 ± 0.06	[21]
Птицы (Насекомоядные)	Организм в целом	Россия		0.15 ± 0.09	[21]
Олень	Мышцы	Сербия		1.6×10^{-3}	[16]
Дождевые черви	Организм в целом	Финляндия		0.34	[22]
Дождевые черви	Организм в целом	Норвегия		0.155	[23]
Дождевые черви	Организм в целом	Англия		0.068	[18]
Насекомые	Организм в целом	Сербия	0.36	0.075	[20]
Млекопитающие	Организм в целом	Сербия	0.01	3.2×10^{-3}	[20]
Млекопитающие	Организм в целом	Англия	2.9×10^{-3}	2.7×10^{-3}	[18]
Млекопитающие (Хищные)	Организм в целом	Россия		0.51 ± 0.11	[24]
Млекопитающие (Травоядные)	Организм в целом	Россия		0.31 ± 0.2	[24]
Рептилии	Организм в целом	Сербия	0.15	0.026	[20]
Грызуны	Организм в целом	Россия		0.6 ± 0.19	[20]
Косуля	Мышцы	Германия	$(1.2 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	$(6 \pm 1) \times 10^{-4}$	[7]

новодный крокодил), обитающих на этой территории.

Концентрации ^{230}Th и ^{232}Th в мышцах изучаемых видов биоты варьировали от $(2.0 \pm 3.0) \times 10^{-3}$ Бк/кг (сырая масса, водяной буйвол) до $(1.6 \pm 1.0) \times 10^{-2}$ Бк кг $^{-1}$ (сырая масса, бородавчатая змея). Концентрации тория в мышцах черепахи, гуся, гоанны и дикой свиньи занимают промежуточное значение, тогда как концентрации ^{232}Th в печени черепахи $((3.8 \pm 4.0) \times 10^{-2}$ Бк/кг (сырая масса)) и костях и печени крокодила $((3.0 \pm 13.0) \times 10^{-2}$ Бк/кг (сырая масса)) были выше, чем в мышцах животных (рис. 3). В большинстве случаев концентрация ^{230}Th в тканях животных была выше, чем ^{232}Th , что связано с повышенным содержанием в поверхностных водах ^{238}U , являющегося материнским радионуклидом для ^{230}Th .

В работе [25] также представлена информация о концентрации тория в отдельных органах водяного буйвола, отобранных в районе реки Аллигатор (рис. 4). Наибольшие концентрации как ^{230}Th , так и ^{232}Th были обнаружены в языке животных, довольно высокие концентрации тория

были обнаружены в печени, сердце и почках, в то время как самые низкие значения были в мышцах животных.

Еще одним примером территорий с повышенным содержанием тория в природных организмах является Республика Коми Российской Федерации. Этот район хорошо известен благодаря радиоэкологическим исследованиям, направленным на изучение действия изотопов урана, тория и радия на окружающую среду. Вариабельность концентраций тория в почве этого региона довольно высока (от 60 до 1500 Бк/кг, сухой массы), что позволяет сравнить концентрации тория в организме животных в областях, близких к нормальному фону, с концентрациями тория в животных, обитающих в районах с повышенным содержанием тория (табл. 3) [21, 24]. В результате многолетних исследований, проведенных в этом регионе, получен большой массив данных о накоплении ^{232}Th у 43 видов дикой биоты [17, 21, 24].

Отмечено, что самые высокие концентрации активности тория наблюдались у насекомых (Eulipotyphla) и мелких грызунов, таких как крот, землеройка, тундровая полевка, а наиболее низ-

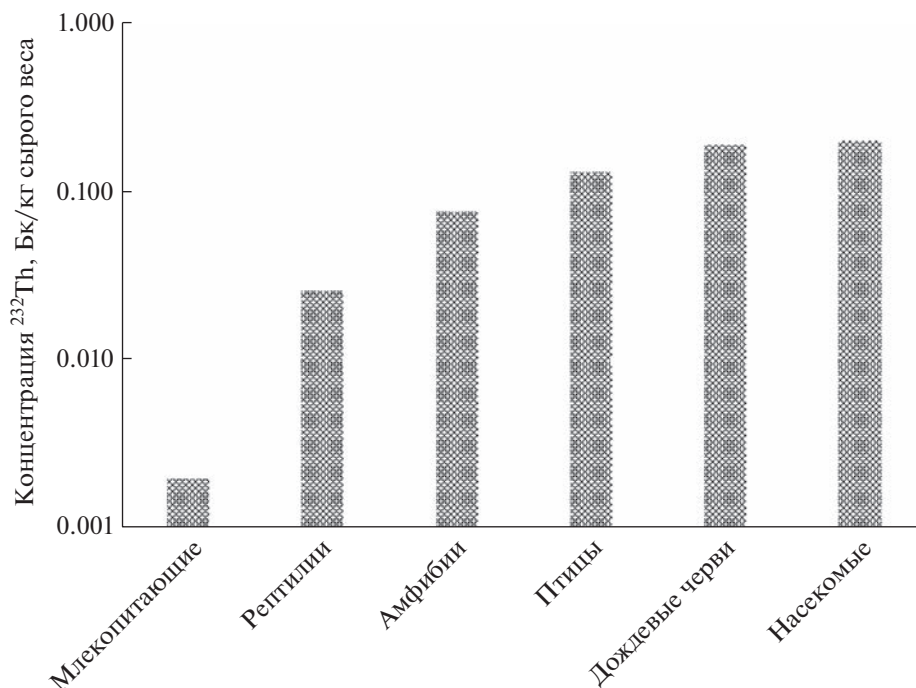


Рис. 2. Средние концентрации ^{232}Th в природных организмах, Бк/кг, сырая масса.

Fig. 2. Mean ^{232}Th concentrations in biota species, Bq/kg, fresh mass.

кие концентрации $(0.4\text{--}1.6) \times 10^{-1}$ Бк/кг, наблюдались у холоднокровных видов — лягушек и живородящих ящериц. Концентрации ^{232}Th в грызунах и мелких хищниках изменялась в пределах $(0.8\text{--}8.6) \times 10^{-1}$ Бк/кг в зоне с фоновым содержанием тория в почве, и от 1.2 до 5.0 в зоне с повышенным содержанием тория в почве.

Содержание ^{232}Th в птицах варьирует в диапазоне $(0.5\text{--}3.4) \times 10^{-1}$ Бк/кг (сырая масса) при среднем 1.6×10^{-1} Бк/кг. Наибольшие концентрации ^{232}Th были отмечены у сов (филин, уральская сова), за которыми следуют водоплавающие птицы (евразийский чирок, свиязь, большой крохаль), тетеревиные (глухарь, тетерев-косач, рябчик, белая куропатка) и, наконец, воробьиные [24].

По накоплению ^{232}Th виды биоты могут быть представлены в виде ряда: насекомоядные грызуны > хищные млекопитающие > мелкие грызуны > травоядные животные > хищные птицы > насекомоядные птицы > рептилии > амфибии (рис. 5), что в целом согласуется с данными табл. 2. Концентрации ^{232}Th в видах биоты в районах, богатых торием, были выше, чем в аналогичных видах в областях с низким уровнем тория. Наблюдаемые различия между концентрациями ^{232}Th , отмеченные у одних и тех же видов животных, обитающих в районах с повышенным и естественным торие-

вым фоном, варьировали от 1.2^3 (европейская норка) до 45 (болотная лягушка).

В то же время следует отметить отсутствие пропорциональности между концентрациями тория в животных и почве. Так, при отличии концентрации ^{232}Th в почвах районов нормального и повышенного фона более, чем в 10 раз, различие между средними концентрациями у млекопитающих грызунов составляет 2.7 ± 1.7 раза, тогда как у наземных хищных животных эта величина была 2.4 ± 1.4 . Для насекомоядных птиц отношение концентраций ^{232}Th , измеренных для района естественного фона к концентрациям тория, характерных для зоны повышенного фона, было равно 2.4 ± 1.4 , тогда как для хищных птиц — 8.1 ± 2.0 . Отмеченное отсутствие пропорциональности между концентрацией тория в биоте и почве связано, возможно, с пониженным накоплением тория растениями в зоне высоких концентраций тория в почве и особенностями питания различных видов животных.

Как для нормального ториевого фона, так и для территорий повышенного содержания тория в почвах отмечался эффект трофического накопления в пищевых цепочках, определяющий тен-

³ Отношение средней концентрации тория в организме животных в районах с повышенным ториевым фоном к средней концентрации тория в организме животных, отобранных в районах с естественным ториевым фоном.

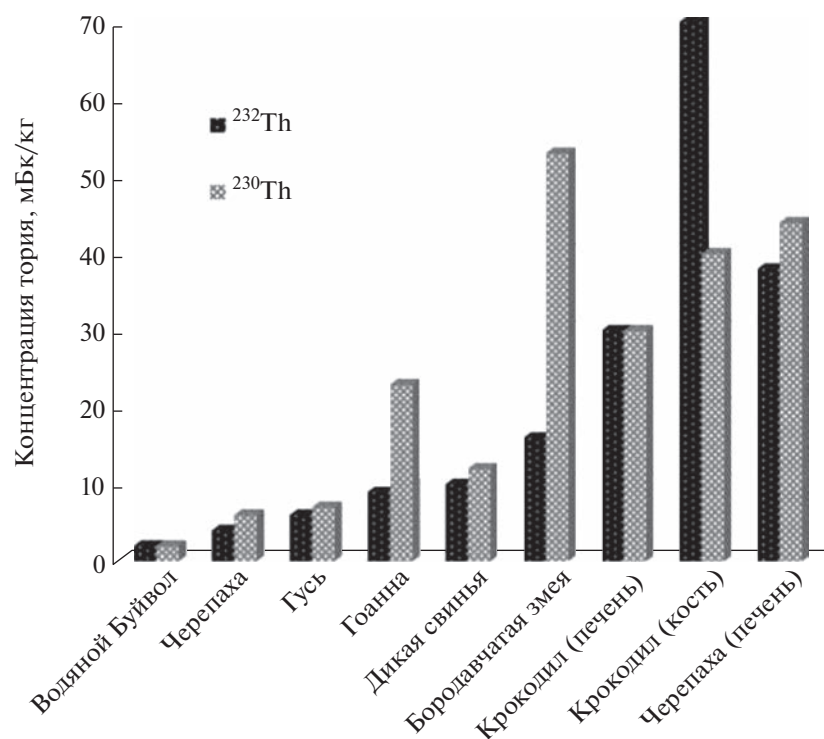


Рис. 3. Содержание ^{232}Th и ^{230}Th в тканях животных, обитающих в районе р. Аллигатор, Австралия.
Fig. 3. Concentrations of ^{232}Th and ^{230}Th in tissues of animals inhabiting the Alligator River area, Australia.

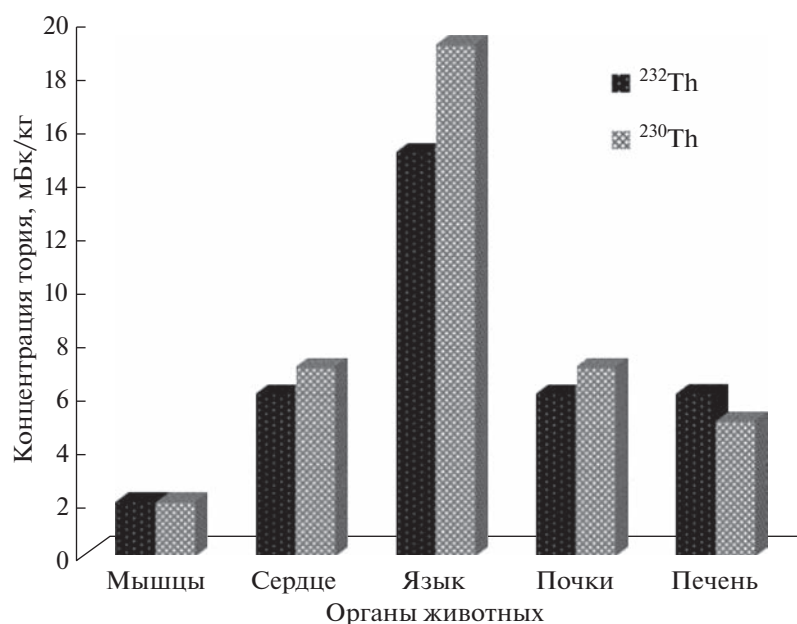


Рис. 4. Распределение ^{230}Th и ^{232}Th по органам водяного буйвола.
Fig. 4. Distribution of ^{230}Th and ^{232}Th among water buffalo organs.

денцию более высокого накопления тория у хищных видов [24].

Данные по концентрациям ^{232}Th в мышцах диких животных колебались от 0.6×10^{-3} Бк/кг для

мяса косули и от 1.7×10^{-1} до 2.3 Бк/кг для уральской неясоти. Таким образом концентрации активности ^{232}Th в мясе животных, приведенные в настоящей работе, довольно близки к справочно-

Таблица 3. Концентрации тория в некоторых видах диких животных и птиц, обитающих в Республике Коми (Россия) (Бк/кг) [Маслов, 1973; Маслов, Маслова, 1972] (сырая масса)**Table 3.** Thorium concentrations in some wildlife species in the Komi region (Russia) with different levels of radiation background (Bq/kg) [17, 21, 24] (fresh mass)

Вид биоты	Фоновый район		Область высокого фона	
	№	²³² Th	№	²³² Th
Крот	36	0.86	49	1.97
Землеройка	94	0.82	56	1.56
Тундровая полевка	491	0.7	38	1.68
Тёмная полевка	68	0.62	7	0.86
Рыжая полевка	46	0.41	74	1.56
Водяная полевка	39	0.33	11	1.64
Белки	15	0.08	36	0.29
Бурундуки	18	0.45	5	0.74
Зайцы	12	0.41	14	1.1
Лось	2	0.33	0.53	
Северный олень	2	0.33	0.57	
Куница	12	0.49	8	1.15
Горностай	13	0.62	9	1.72
Ласка	5	0.66	10	1.97
Европейская норка	5	0.41	5	0.49
Выдра	6	0.49	9	0.66
Лиса	3	0.37	3	0.49
Живородящая ящерица	57	0.04		
Болотная лягушка	31	0.016	19	0.72
Западный глухарь	17	0.17	205	0.9
Тетерев	15	0.23	184	1.97
Рябчик	25	0.05	208	0.71
Глухарь	15	0.21	61	0.77
Евразийский чирок	7	0.34	5	1.23
Большой крохаль	4	0.27	4	1.6
Клёст-сосновик	18	0.08	41	0.26
Большая синица	15	0.06	19	0.28
Белая трясогузка	12	0.06	21	0.26
Снегирь	6	0.06	17	
Большой пёстрый дятел	12	0.12	6	0.33
Дятел	4	0.1	10	0.44
Тетеревятник	2	0.18	3	1.15
Ястреб-перепелятник	3	0.14	4	1.44
Филин	2	0.28	3	1.85

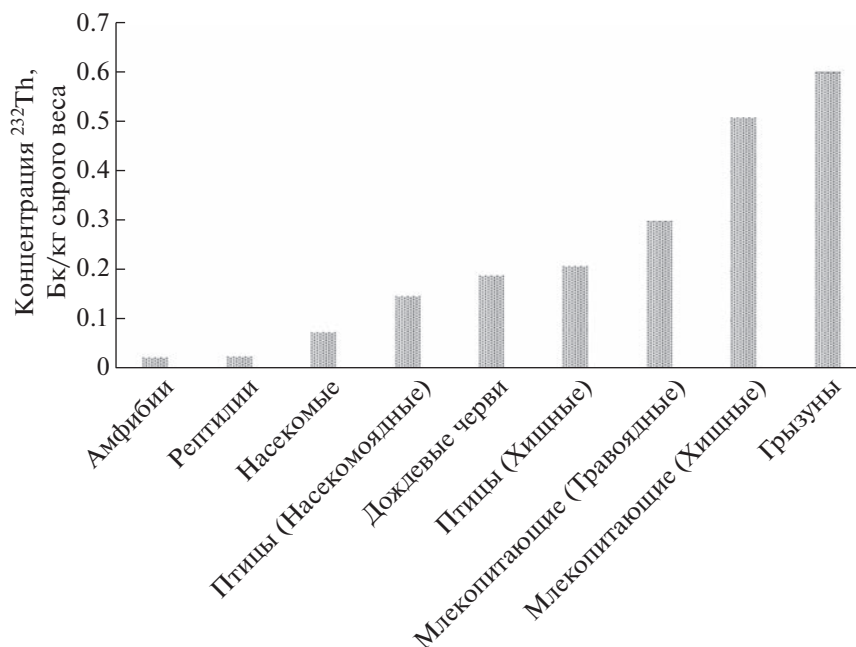


Рис. 5. Средние концентрации ^{232}Th в природных организмах, обитающих на территории Республики Коми (Россия), Бк/кг, сырой вес.

Fig. 5. Mean concentrations in natural organisms inhabiting the territory of the Komi Republic (Russia), Bq/kg, fresh mass weight.

му значению для референтной концентрации ^{232}Th в мясе, представленному в публикации НКДАР 1.0×10^{-3} Бк/кг [6].

В работе [23] приводятся данные о концентрациях ^{232}Th у дождевых червей, отобранных в области высокого природного ториевого фона в Норвегии, в которой концентрации тория в почве варьировали от 410 Бк/кг (ненарушенные земли) до 3870 Бк/кг в местах добычи тория. В районах расположения заброшенных шахт (участки техногенно-измененного естественного радиоактивного фона) эти значения составляли 2260 и 1765 Бк/кг (сухая масса).

Установлено, что наиболее высокие концентрации ^{232}Th , а именно — $(1.9 \pm 1.5) \times 10^2$ и $(4.5 \pm 3.7) \times 10^2$ Бк/кг наблюдаются у эндогенных дождевых червей (*A. caliginosa* и *A. rosea*), отобранных на участках техногенно-измененного естественного радиоактивного фона, где ранее осуществлялась добыча тория. Проводимые работы привели к нарушению структуры почвенных профилей и появлению большего количества частиц, обогащенных тяжелыми естественными радионуклидами, что способствовало их повышенному поступлению в организм эндогенных дождевых червей. Среди эпигамных видов (*D. rubidus* и *L. rubellus*) максимальные уровни ^{232}Th — $(1.5 \pm 0.9) \times 10^2$ и $(2.3 \pm 1.1) \times 10^2$ Бк/кг наблюдались у червей, отобранных за пределами антропогенно-нарушен-

ных областей, где высокая концентрация ^{232}Th была обнаружена как в поверхностном слое почвы, так и в корнях и опавших листьях (880–1700 Бк/кг).

СОДЕРЖАНИЕ ТОРИЯ В ПРЕСНОВОДНОЙ БИОТЕ

Данные по содержанию ^{232}Th в пресноводной биоте приведены в табл. 4. Информация о накоплении ^{232}Th в водной биоте водоемов, расположенных в регионах, обогащенных торием, выделена курсивом.

Большая часть доступных данных содержат информацию о содержании изотопов тория в рыбе, хотя некоторая ограниченная информация доступна для водных растений [26, 27]. Содержание тория в водной растительности (водоросли, водный мох) существенно выше, чем в рыбе и достигает 5.7 ± 9.3 Бк/кг (сырая масса) [26].

Концентрация ^{232}Th в рыбе в областях с фоновым содержанием тория в природной среде варьирует в диапазоне 1.3×10^{-3} – 9.4×10^{-2} Бк/кг (сырая масса). Среднее значение составляет 2.1×10^{-2} Бк/кг, что примерно в 2 раза выше референтного значения предложенного НКДАР [6]. Существенно более высокие значения (0.21–5.8) Бк/кг (сырая масса) отмечены в районах с высоким содержанием тория в окружающей среде, в частности, в районах, где ведутся открытые разработки

Таблица 4. Концентрации ^{232}Th в пресноводной биоте, Бк/кг (сырая масса)
Table 4. Concentrations of ^{232}Th in freshwater biota species, Bq/kg (fresh mass)

Виды	Страна	Комментарий	^{232}Th	Ссылки
Территории с фоновым содержанием тория в окружающей среде				
Водные растения	Франция	Средние данные	5.7 ± 9.3	[26]
Бурые водоросли	Англия	Средние данные	4.3×10^{-2}	[27]
Рыба	Португалия	р. Тавора, Вуга, Дао	$(8.0 \pm 3.0) \times 10^{-3}$	[28]
Рыба	Россия	Средние данные	$(4.1-9.4) \times 10^{-2}$	[24]
Рыба	США	Озеро Мичиган	$(2.4 \pm 0.5) \times 10^{-2}$	[29]
Рыба	США	Озеро Мичиган	$(4.9 \pm 1.6) \times 10^{-2}$	[29]
Рыба	США	Озеро Эри	2.8×10^{-2}	[29]
Рыба (форель)	Англия	Средние данные	1.8×10^{-2}	[27]
Рыба (окунь)	США	Озеро Мичиган	$(1.3 \pm 0.3) \times 10^{-3}$	[29]
Форель	Канада	Средние данные	$(9.0 \pm 14) \times 10^{-2}$	[29]
Территории с повышенным содержанием тория в окружающей среде				
Водный мох (сухая масса)	Португалия	Средние данные	1.7 ± 0.1	[30]
Рыба	Португалия	р. Мондего	$(2.1 \pm 1.4) \times 10^{-2}$	[28]
Рыба	Австралия	р. Аллигатор	$(1.0-45.0) \times 10^{-3}$	[25]
Мидии	Австралия	р. Аллигатор	$(2.0 \pm 0.8) \times 10^{-1}$	[31]
Рыба	Нигерия ²	р. Бисичи	$(5.8 \pm 0.2) \times 10^{-1}$	[32]
Рыба	Индия	р. Кунши	$(4.0 \pm 3.1) \times 10^{-2}$	[13]
Рыба	СССР	Республика Коми	0.3–1.97	[25]

по добыче тория, урана, редкоземельных металлов и олова.

Концентрации ^{232}Th в различных видах рыбы существенно варьируют, отражая особенности поведения и пищевые привычки рыбы, а также особенности загрязнения водоемов изотопами тория. В качестве примера, иллюстрирующего вариабельность содержания тория в рыбе водоемов зоны умеренного климата (Республика Коми) северного полушария и тропической зоны Австралии (район р. Аллигатор) Южного полушария, на рис. 6 и 7 приведены данные о содержании тория в рыбе, специфичной для этих районов.

Из рис. 6 видно, что средние значения содержания ^{232}Th в рыбе водоемов зоны фонового содержания тория в окружающей среде варьируют в достаточно узком диапазоне от 4.1×10^{-2} в хари-

усе до 9.4×10^{-2} Бк/кг (сырая масса) во взрослых особях семги. Концентрации тория в пробах рыбы, отобранных в зоне с высоким ториевым фоном (Республика Коми), были примерно на два порядка величины выше и находились в диапазоне от 0.3–2.0 Бк/кг (сырая масса).

Как уже отмечалось, Республика Коми является примером региона повышенного ториевого фона, тогда как р. Аллигатор иллюстрирует особенности загрязнения водных стоков выбросами уранового производства.

Сравнительные данные о содержании двух изотопов тория, которые принадлежат цепочкам распада ^{238}U и ^{232}Th в мягких тканях рыб р. Аллигатор (Северная Австралия), приведены на рис. 7.

Концентрация изотопов тория в нефiltroванной воде в районе исследований варьирует от

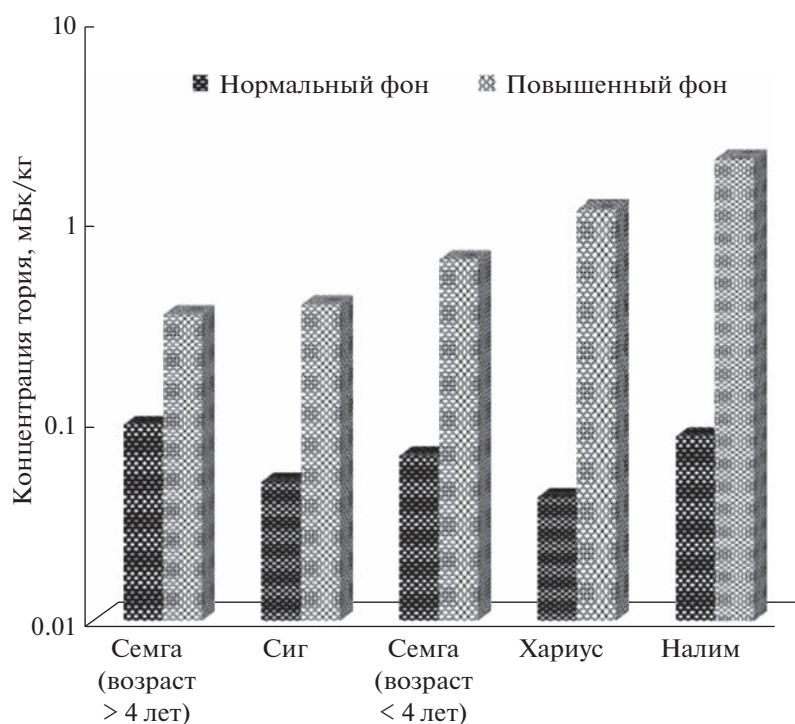


Рис. 6. Содержание ^{232}Th в рыбе водоемов районов нормального и повышенного содержания тория в окружающей среде.

Fig. 6. Concentrations of ^{232}Th in fish of water bodies located in areas with normal and elevated environmental thorium levels.

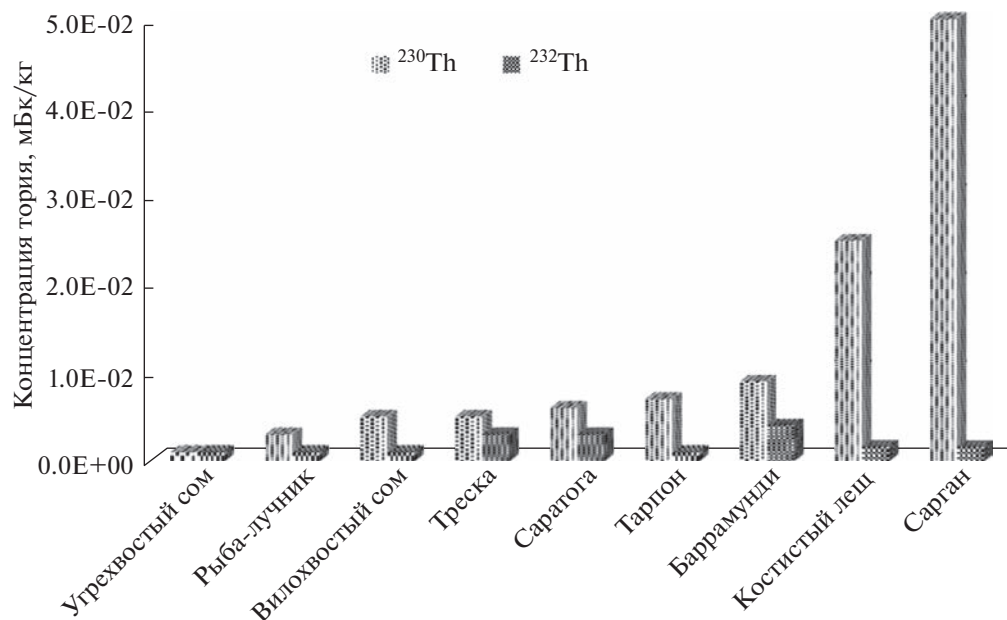


Рис. 7. Содержание ^{230}Th и ^{232}Th в мягких тканях рыбы реки Аллигатор, Австралия.

Fig. 7. Concentrations of ^{230}Th and ^{232}Th in soft tissues of the Alligator River fish, Australia.

0.29 до 22 мБк/л и от 0.11 до 7.9 мБк/л для ^{230}Th и ^{232}Th соответственно, в зависимости от места расположения поступления в реку сточных вод ур-

нового производства. Концентрации ^{232}Th в мягких тканях рыбы варьировали от 1.0×10^{-3} до 4.0×10^{-3} Бк/кг (сырая масса), тогда как содержа-

ние ^{230}Th в рыбе было примерно в 10 раз больше, отражая более высокие концентрации это радионуклида в водной среде.

Представленные результаты измерения изотопов тория в рыбе (Республика Коми, Россия) и мягких тканях рыбы в целом согласуются с данными табл. 4, показывающими, что в условиях нормального фона концентрация ^{232}Th в рыбе может достигать 1.0×10^{-1} Бк/кг (сырая масса), а в районах высокого ториевого фона эта величина может быть до 100 раз выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концентрации ^{232}Th как в наземных, так и пресноводных организмах изменяются в широких пределах, отражая концентрации тория в окружающей среде. Концентрации тория в тканях наземных животных варьируют от 0.9×10^{-4} до 0.86 Бк/кг (сырая масса) для регионов с нормальным ториевым фоном и от 3.1×10^{-2} до 1.97 Бк/кг для районов с высокими концентрациями тория в почве (ториевые провинции) или антропогенно-нарушенных территорий. Торий в основном накапливается в костной ткани животных. У млекопитающих наибольшие значения концентрации ^{232}Th отмечены в скелете, за которыми следовали легкие, почки, печень и, наконец, мышцы. Содержание тория в тканях диких животных варьирует от 0.016 до 0.86 Бк/кг в зонах нормального техногенного фона и от 0.2 до 2.3 Бк/кг на территориях, обогащенных торием. Отмечена тенденция к более высокому накоплению тория в видах, занимающих более высокое положение в трофических цепях. Концентрации тория в рыбе несколько выше, чем в тканях наземных животных. В условиях нормального фона концентрация ^{232}Th в рыбе может достигать 1.0×10^{-1} Бк/кг (сырая масса), а в районах высокого ториевого фона эта величина может быть до 100 раз выше. В целом полученные результаты показывают важность изучения переноса тория по пищевым цепочкам и необходимость учета изученных закономерностей при оценке последствий радиоактивного загрязнения окружающей среды.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы статьи выражают свою признательность анонимным рецензентам за тщательное прочтение рукописи и ценные советы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исамов Н.Н., Фесенко С.В. Анализ закономерностей всасывания радионуклидов в желудочно-кишечном тракте сельскохозяйственных животных // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. № 1.

- С. 87–104. [Isamov N.N., Fesenko S.V. Analysis of Data on the Radionuclide Adsorption in the Gastrointestinal Tract of Farm Animals // Radiacionnaya biologiya. Radiojekologiya. 2021. V. 61. № 1. P. 87–104. (In Russ.)]
2. International Commission on Radiological Protection. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides, part 2 – ingestion dose coefficients. Annals of the ICRP. ICRP Publication 67. Annals of the ICRP 23, (3/4). Oxford: Pergamon Press, 1993.
3. Алексахин Р.М., Архипов Н.П., Бархударов Р.М. и др. Тяжелые естественные радионуклиды в биосфере: Миграция и биологическое действие на популяции и биогеоценозы. М.: Наука, 1990. 368 с. [Alexakhin R.M., Arkhipov N.P., Barkhudarov R.M. et al. Heavy Natural Radionuclides in Biosphere: Migration and Biological Effects on Population and Biogeocenoses. M.: Nauka, 1990. 368 p. (In Russ.)].
4. Фесенко С.В., Емлютина Е.С. Концентрация тория в природных средах: обзор мировых данных // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 5. С. 542–555. [Fesenko S.V., Emlutina E.S. Thorium concentrations in the environment: a review of the world data // Radiacionnaya biologiya. Radiojekologiya. 2020. V. 60. № 5. P. 542–555. (In Russ.)]
5. Фесенко С.В., Емлютина Е.С. Концентрация тория в растениях: обзор мировых данных // Радиационная биология. Радиоэкология. 2022. Т. 62. № 4. С. 441–452 [Fesenko S.V., Emlutina E.S. Thorium concentrations in the environment: a review of the world data // Radiacionnaya biologiya. Radiojekologiya. 2022. V. 62. № 5. P. 441–452 (In Russ.)]
6. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes, Annex B. New York: UNCEAR, 2000. P. 84–156.
7. Haas G., Schuppfner R., Muller A. Transfer of natural and manmade radionuclides from plants to roe deer and farm animals // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1995. V. 194. P. 269–276.
8. Linsalata P.I., Morse R., Ford H., Eiesenbud M. Transport pathways of Th, U, R and La from soil to cattle tissues // J. Environ. Radioact. 1989. V. 10. P. 115–140.
9. Pietrzak-Flis Z., Rosiak L., Suplinska M.M. et al. Dietary intake of ^{238}U , ^{234}U , ^{230}Th , ^{232}Th , ^{228}Th and ^{226}Ra in the adult population of central Poland // Sci. Total. Environ. 2001. V. 273. P. 163–169.
10. Pietrzak-Flis Z., Suplinska M.M., Rosiak L. The dietary intake of ^{238}U , ^{234}U , ^{230}Th , ^{232}Th , ^{228}Th and ^{226}Ra from food and drinking water by inhabitants of the Waibrzych region // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1997. V. 222. P. 189–193.
11. Amaral E.C.S., Rochedo E.R.R., Paretzke H.G., Franca E.P. The radiological impact of agricultural activities

- in an area of high natural radioactivity // Radiat. Prot. Dosim. 1992. V. 45. P. 289–292.
12. *Giri S., Singh G., Jha V.N., Tripathi R.M.* Risk assessment due to ingestion of natural radionuclides and heavy metals in the milk samples: a case study from a proposed uranium mining area, Jharkhand // Environ. Monit. Assess. 2011. V. 175. P. 157–166.
 13. *Jha S.K., Gothankar S., Longwai P.S. et al.* Intake of ^{238}U and ^{232}Th through the consumption of foodstuffs by tribal populations practicing slash and burn agriculture in an extremely high rainfall area // J. Environ. Radioact. 2012. V. 103. P. 1–6.
 14. *Linsalata P.* Uranium and Thorium Decay Series Radionuclides in Human and Animal Foodchains—A Review // J. Environ. Quality. 1994. V. 23. № 4. P. 633–642.
 15. International Commission on Radiological Protection. Environmental Protection – the Concept and Use of Reference Animals and Plants. ICRP Publication 108. Ann. ICRP. 38. Oxford, UK: Elsevier Science Ltd,.
 16. *Milošević Z., Kljajic R., Bauman A., Kljajic R.* Radiochemical studies of U, Ra-226 and Th in lichens, moss, and wildlife in central Yugoslavia. Second special symposium on natural radiation in the environment, Bombay, 1981 (Conference proceedings). Bombay: Bhabha Atomic Research Centre, 1982; P. 36–37.
 17. *Маслов В.И., Маслова К.И.* Радиоэкологические группы млекопитающих и птиц биогеоценозов районов повышенной естественной радиоактивности // Радиоэкологические исследования в природных биогеоценозах. М.: Наука, 1972. С. 100–101 [*Maslov V.I., Maslova K.I.* Radiojekologicheskie grupy mlekopitajushhih i ptic biogeocenzov rajonov povysheynoy estestvennoy radioaktivnosti // Radiojekologicheskie issledovanija v prirodnyh biogeocenzah. M.: Nauka, 1972. P. 100–101 (In Russ.)]
 18. *Beresford N.A., Barnett C.L., Jones D.G. et al.* Background exposure rates of terrestrial wildlife in England and Wales // J. Environ. Radioact. 2008. V. 99. P. 1430–1439.
 19. *Hosseini A., Beresford N.A., Brown J.E. et al.* Background dose-rates to reference animals and plants arising from exposure to naturally occurring radionuclides in aquatic environments // J. Radiol. Prot. 2010. V. 30. P. 235.
 20. *Ćujić M., Dragović S.* Assessment of dose rate to terrestrial biota in the area around coal fired power plant applying ERICA tool and RESRAD BIOTA code // J. Environ. Radioact. 2017. V. 188. P. 1–7.
 21. *Маслов В.И., Маслова К.И.* Накопление урана, тория и радия животными радиоэкологической группы тесного контакта с радиоактивностью в местах их обитания // Теоретические и практические аспекты воздействия малых доз ионизирующего излучения. Сыктывкар: Коми филиал АН СССР, 1973. С. 100–101 [*Maslov V.I., Maslova K.I.* Accumulation of uranium, thorium and radium by animals of radioecological group of close contact with radioactivity in their habitats // Theoretical and practical aspects of effects of low doses of ionizing radiation. Syktyvkar: Komi Branch of Academy of Science of USSR, 1973. P. 100–101.
 22. *Tuovinen T., Kasurinen A., Häikiö E. et al.* Transfer of elements relevant to nuclear fuel cycle from soil to boreal plants and animals in experimental meso- and microcosms // Sci. Total. Environ. 2016. V. 539. P. 252–261.
 23. *Popic J.M., Salbu B., Skipperud L.* Ecological transfer of radionuclides and metals to free-living earthworm species in natural habitats rich in NORM // Sci. Total Environ. 2012. V. 414. P. 167–176.
 24. *Таскаев А.И., Титаева Н.А., Алексахин Р.М., Поликарпов Г.Г.* Распределение и миграция естественных радионуклидов в природных биогеоценозах // Тяжелые естественные радионуклиды в биосфере / Алексахин Р.М. (ред.). М.: Наука, 1990. С. 15–73. [*Taskaev A.I., Titaeva N.A., Alexakhin R.M., Polikarpov G.G.* Raspredelenie i migracija estestvennyh radionuklidov v prirodnyh biogeocenzah // Tyazhelye estestvennye radionuklidy v biosfere / Alexakhin R.M. (Ed.). M.: Nauka, 1990. P. 15–73. (In Russ.)]
 25. *Martin P., Hancock G.J., Johnston A., Murray A.S.* Natural-series radionuclides in traditional north Australian Aboriginal foods // J. Environ. Radioact. 1998. V. 40. P. 37–58.
 26. *Lambrechts A., Foulquier L., Garnier-Laplace J.* Natural radioactivity in the aquatic components of the main French rivers // Radiat. Prot. Dosim. 1992. V. 45. P. 253–256.
 27. *Beresford N.A.* Assessment of naturally occurring radionuclides around England and Wales, Science Report: SC030283/SR, U.K. Environment Agency (2007).
 28. *Carvalho F.P., Oliveira J.M., Lopes I., Batista A.* Radionuclides from past uranium mining in rivers of Portugal // J. Environ. Radioact. 2007. V. 98. P. 298–314.
 29. *Lucas H.F. jr., Edgington D., Colby P.J.* Concentrations of Trace Elements in Great Lakes Fishes // J. Fisher. Res. Board Canada. 1970. V. 27. № 4. P. 677–684.
 30. *Pratas J., Favas P.J.C., Varun M. et al.* Distribution of rare earth elements, thorium and uranium in streams and aquatic mosses of Central Portugal // Environ. Earth. Sci. 2017. V. 76. P. 156.
 31. *Ryan B., Bollhofer A., Martin P.* Radionuclides and metals in freshwater mussels of the upper South Alligator River, Australia // J. Environ. Radioact. 2008. V. 99. P. 509–526.
 32. *Arogunjo A.M. et al.* Uranium and thorium in soils, mineral sands, water and food samples in a tin mining area in Nigeria with elevated activity // J. Environ. Radioact. 2009. V. 100. P. 232–240.

Thorium Concentrations in Terrestrial and Freshwater Organisms: A Review of the World Data

S. V. Fesenko^{a,#} and E. S. Emlyutina^a

^a*Russian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Russia*

[#]*e-mail: Corwin_17F@mail.ru*

An overview of data on thorium concentrations in terrestrial animals, as well as freshwater organisms is presented. Concentrations of ^{232}Th in both animals and fish vary widely, reflecting environmental thorium concentrations. Thorium concentrations in the regions with a normal thorium background in animal tissues were in a range from 0.9×10^{-4} to 2.1×10^{-2} Bq/kg, and from 3.1×10^{-2} to 1.4×10^{-1} Bq/kg in the areas with high thorium concentrations in the soil. Significantly higher values were observed in wild animals' tissues. The highest ^{232}Th concentrations were found to be in the skeleton, followed by lungs, kidneys, liver and finally muscles. It has been shown that thorium accumulation is higher in species occupying a higher position in the trophic chains. In areas with normal thorium background, the concentration of ^{232}Th in fish can reach 1.0×10^{-1} Bq/kg (fresh mass), and in areas of high thorium background this value can be up to 100 times higher. The obtained results show the importance of study on the thorium transfer along the food chains and the need to consider observed regularities when assessing the consequences of radioactive contamination of the environment.

Keywords: thorium, uranium, review, animals, animal products, freshwater fish

УДК 539.163:546.11.027:574.64

ТРИТИЙ В ВОДНОЙ СИСТЕМЕ ПОЙМЫ РЕКИ ПЫШМА

© 2023 г. М. Я. Чеботина^{1,*}¹ Институт экологии растений и животных, Уральское отделение Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

*e-mail: Chebotina@ipae.uran.ru

Поступила в редакцию 01.10.2021 г.

После доработки 16.05.2022 г.

Принята к публикации 09.11.2022 г.

Представлены данные о концентрациях трития в воде р. Пышма, находящейся под воздействием Белоярской АЭС им. Курчатова, и питьевой воде населенных пунктов, расположенных в пойме реки. Установлено, что содержание радионуклида в воде реки на расстоянии до 400 км ниже плотины Белоярского водохранилища варьирует в пределах 13–26 Бк/л и достоверно снижается по течению реки. В пойменной части реки надфоновое тритиевое загрязнение поступает в питьевую воду колодцев и скважин. Концентрация радионуклида в воде колодцев изменяется от 8 до 19 Бк/л, достоверно снижаясь с увеличением их глубины и расстояния до плотины водоема-охладителя. Содержание трития в воде скважин, имеющих глубину от 4 до 80 м, практически не зависит от расстояния. В воде личных скважин выявлена тенденция к снижению содержания радионуклида с увеличением глубины источника. Уровни концентраций трития в родниковой воде семи населенных пунктов, расположенных по р. Пышма на разном расстоянии от плотины Белоярского водохранилища, почти в 2 раза выше, чем в воде глубинных скважин, имеют близкие значения и не зависят от расстояния.

Ключевые слова: тритий, Белоярская АЭС, р. Пышма, населенные пункты, колодцы, скважины, родники, сетевая вода

DOI: 10.31857/S0869803123010058, **EDN:** JWNHEC

В связи с развитием атомной энергетики особую роль приобретают вопросы, связанные с воздействием предприятий ядерного цикла на окружающую среду. Дополнительное поступление радионуклидов в экосистемы, расположенные в непосредственной близости от таких предприятий, даже при штатном режиме работы, может приводить к загрязнению воздушной и водной среды и соответствующему радиоактивному загрязнению прилегающих территорий. Радиоэкологические исследования в таких регионах должны проводиться с учетом требований радиационного экологического мониторинга, цель которого — комплексная оценка состояния природных экосистем, находящихся в зоне воздействия атомных предприятий. Такая оценка необходима для прогноза радиоэкологических последствий воздействия этих предприятий на среду обитания человека и радиоэкологического нормирования [1–6].

Белоярская АЭС, как и любая другая атомная электростанция, является потенциальным источником загрязнения радионуклидами окружающей среды. За время существования на станции было сооружено четыре энергоблока. Первые два с водографитовыми канальными реакторами АМБ-100 и АМБ-200 функционировали соответ-

ственно в 1964–1981 и 1967–1989 гг. и были остановлены в связи с выработкой ресурса. Два действующих энергоблока (3-й и 4-й) с реакторами на быстрых нейтронах (БН-600 и БН-800) введены в эксплуатацию соответственно в 1980 и 2014 г.

Слаборadioактивные стоки станции, в том числе тритий, поступающие в Белоярское водохранилище и Ольховскую болотно-речную экосистему, в конечном итоге попадают в р. Пышма, которая является важной водной артерией на территории Свердловской и Тюменской областей. Истоком реки является оз. Ключевское, расположенное на массиве Молебского болота вблизи г. В. Пышма. Протяженность реки — 626 км, площадь водосбора — 19.4 тыс. км². Река пересекает с запада на восток обширную зауральскую лесостепь и впадает в р. Тура. Берега р. Пышма в верхнем ее течении покрыты лесом, хотя встречаются и заболоченные участки. В среднем течении они преимущественно скалистые, а в нижнем течении преобладает открытая местность. Река сильно петляет, встречаются старицы. Скорость течения в межень составляет 0.5–0.7 м/с. Ширина реки в верховье 8–10 м, ближе к устью — 60–100 м.

Начиная с 1980 г. в Институте экологии растений и животных УрО РАН проводится мониторинг поступления трития от Белоярской АЭС в водную экосистему водоема-охладителя и прилегающих территорий, в том числе в р. Пышма. Результаты этих исследований опубликованы в работах [6–8]. В процессе проведения исследований установлены уровни концентраций трития в воде разных зон Белоярского водохранилища в зависимости от времени наблюдений и периодов работы энергоблоков АЭС. При этом показано, что при систематическом сбросе в водоем-охладитель трития в течение длительного периода времени радионуклид в надфоновых концентрациях распространяется в природной среде не только через поверхностный сток и путем испарения с водной поверхности, но и путем диффузии в глубинные слои подстилающих пород с последующей пространственной миграцией на прилегающие территории, в том числе в источники питьевого водоснабжения [9].

Цель работы — исследовать уровни содержания трития в воде р. Пышма и различных источников питьевого водоснабжения в населенных пунктах поймы реки до пуска 4-го энергоблока БАЭС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Материалом исследования служила вода р. Пышма на всем ее протяжении от плотины, через которую она поступает из Белоярского водохранилища, до устья реки. Кроме того, были рассмотрены различные типы питьевой воды в населенных пунктах, расположенных в пойменной зоне реки (колодцы, скважины, родники, сетевая вода колонок). Отбор проб воды производили в июле 2013 г. в следующих пунктах наблюдений (в скобках приведено расстояние данного пункта до плотины Белоярского водохранилища, км): Боярка (1.4), Курманка (3.0), Гагарка (3.8), Белоярский (7.7), Крутиха (10.6), Ялунино (17.5), Малиновка (32.7), Белокаменный (45.7), Светлое (60.8), Знаменское (76.6), Сухой Лог (82.8), Новопышминское (99), Камышлов (145), Пышма (195), Никольское (160), Талица (232), Винзили (400).

Воду в каждом населенном пункте отбирали в двух повторностях по 0.5 л каждая. Из реки и родников воду отбирали из поверхностного слоя воды на глубину ~ 0–10 см, а из личных скважин и колодцев — с помощью насоса или ведра. Информацию о глубине указанных источников получали от их владельцев. Сетевую воду отбирали из водопроводных колонок, расположенных на территории населенных пунктов. Сведения о глубине скважин, из которых сетевая вода поступает в колонки, при возможности получали в администрации населенного пункта. Воду отбирали в

стеклянные бутылки, которые плотно закрывали пробками и транспортировали в Отдел континентальной радиоэкологии Института экологии растений и животных УрО РАН (г. Заречный). В процессе анализа воду фильтровали через бумажный фильтр “синяя лента”, дистиллировали и хранили в холодильнике. Для количественного определения трития в пробах воды проводили предварительное обогащение методом одноступенчатого электролиза. Метод основан на значительной разнице в скорости выделения легкого (протия) и тяжелых (дейтерия и трития) изотопов водорода при разрядке ионов на катоде в ходе электролитического разложения воды. Обогащение производили с помощью специально сконструированной электролитической установки. Детальная информация о ее устройстве, методике работы и расчетах концентраций трития приведена в монографии [7]. Просчет проб производили на установке “Дельта-300” (Россия). Для оценки надежности результатов неоднократно производили сверку методов, применяемых в Институте экологии растений и животных УрО РАН и других научных организациях. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей сходимости методов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вода р. Пышма. На рис. 1 показаны уровни концентраций трития в воде р. Пышма на расстоянии до 400 км от плотины Белоярского водохранилища. На момент исследования содержание радионуклида в речной воде варьировало от 13 до 26 Бк/л при среднем значении 20 ± 2 Бк/л. При этом все уровни концентраций трития от 3 до 5 раз превышали уровень техногенного фона по тритию для Уральского региона — 5 Бк/л [7]. Содержание трития в воде р. Пышма достоверно снижалось по мере удаления от плотины ($KK = -0.71$; $p = 0.033$).

Колодцы. Согласно проведенным исследованиям, содержание радионуклида в воде колодцев в населенных пунктах, расположенных в пойменной части р. Пышма, варьировало в пределах от 8 до 19 Бк/л при среднем значении 13 ± 1 Бк/л. Концентрация радионуклида достоверно снижалась с увеличением расстояния населенных пунктов до плотины Белоярского водохранилища ($KK = -0.80$; $p = 0.033$) (рис. 2). Глубина колодцев варьировала от 2 до 8 м. Анализ результатов исследования показал, что для всей совокупности данных по колодцам концентрация трития достоверно снижалась с увеличением их глубины ($KK = 0.67$; $p = 0.065$) (рис. 3). На всем протяжении реки это снижение составляло ~2 раза — от 19 до 8 Бк/л.

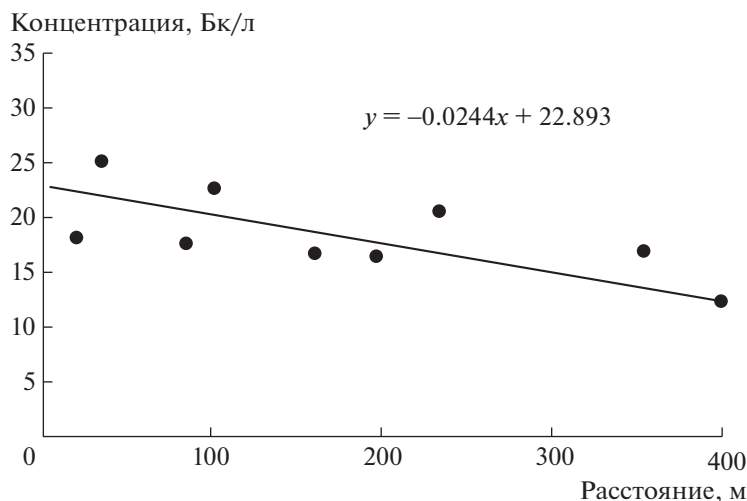


Рис. 1. Концентрации трития в воде р. Пышма на разном расстоянии от плотины водоема-охладителя, Бк/л.

Fig. 1. Tritium concentration in the water of the Pyshma river at different distances from the dam of the cooling reservoir, Bq/l.

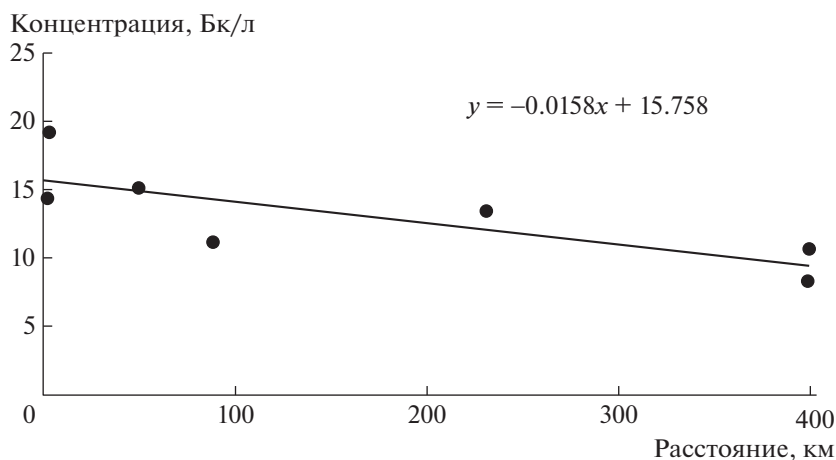


Рис. 2. Средние концентрации трития в воде колодцев населенных пунктов поймы р. Пышма на разном расстоянии от плотины Белоярского водохранилища, Бк/л.

Fig. 2. The average concentrations of tritium in the water of wells of the settlements in the floodplain of the Pyshma river at different distances from the dam of the Beloyarsk reservoir, Bq/l.

Скважины. Были исследованы личные скважины жителей пойменной части р. Пышма в пределах глубин от 4 до 47 м. Как видно из рис. 4, содержание радионуклида в скважинной воде изменялось от 4 до 20 Бк/л при среднем значении 12 ± 1 Бк/л. В целом на всем протяжении реки содержание трития в воде скважин не зависело от расстояния ($p > 0.05$), хотя в непосредственной близости от Белоярского водохранилища, на расстоянии 3–5 км от плотины, наблюдались заметные колебания концентраций радионуклида в скважинной воде. Последнее, возможно, связано с тем, что в этом районе, наряду с илистыми и песчано-илистыми грунтами, встречается скальный грунт, препятствующий проникновению

сбросной воды в водоносные горизонты. Анализ концентраций трития в зависимости от глубины скважин не выявил достоверных различий между ними в населенных пунктах на всем протяжении реки ($p > 0.05$) (рис. 5).

Сетевая вода. В табл. 1 представлены результаты исследования уровней концентраций радионуклида в сетевой воде, поступающей в водопроводные колонки населенных пунктов. Как правило, в них подается вода из специальных глубинных скважин. К сожалению, глубину таких скважин удалось установить только для двух населенных пунктов. Оказалось, что для большинства населенных пунктов уровни концентрации трития в сетевой воде имеют близкие значения

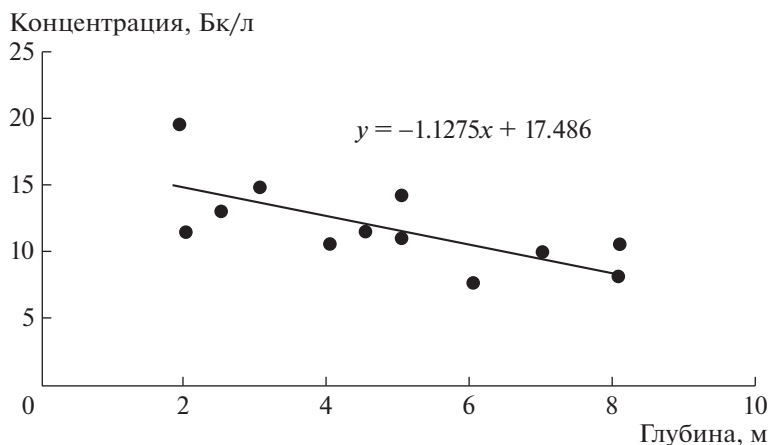


Рис. 3. Зависимость концентраций трития в воде колодцев в населенных пунктах по р. Пышма от глубины источника, Бк/л.

Fig. 3. The dependence of tritium concentrations in the water of wells in settlements along the Pyshma river from the depth of the source, Bq/l.

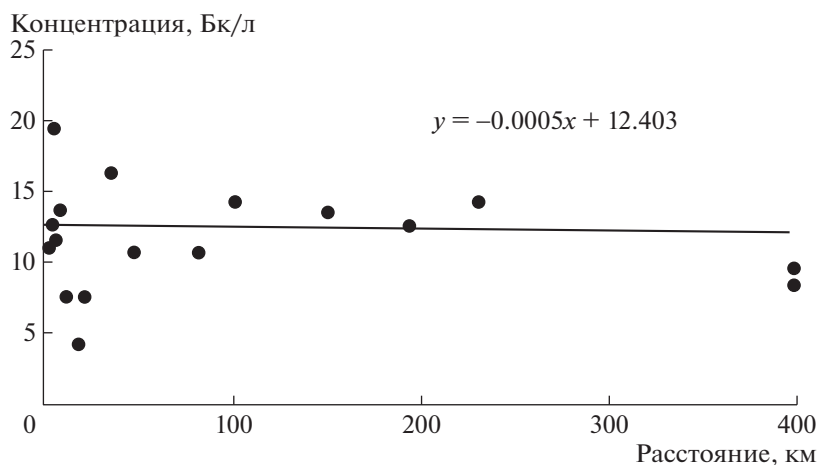


Рис. 4. Уровни концентраций трития в воде личных скважин жителей населенных пунктов в пойменной зоне р. Пышма на разном расстоянии от плотины Белоярского водохранилища, Бк/л.

Fig. 4. The levels of tritium concentrations in the water of personal wells of residents of settlements in the floodplain zone of the Pyshma river at different distances from the dam of the Beloyarsk reservoir, Bq/l.

(12–18 Бк/л) и практически не зависят от расстояния населенного пункта до водоема-охладителя. Только для двух пунктов наблюдений (Знаменский и Сухой Лог) отмечены пониженные значения концентраций трития в сетевой воде, которые приближаются к уровню техногенного фона. Указанные пункты сравнительно близко расположены друг от друга (~5–6 км). Можно предполагать, что они обеспечиваются водой из одного источника, имеющего меньшую концентрацию трития.

Родниковая вода. Уровни концентраций трития в родниковой воде семи населенных пунктов, расположенных по р. Пышма на разном расстоянии от плотины Белоярского водохранилища,

имеют близкие значения и практически не зависят от расстояния (табл. 2). В среднем они почти в 2 раза выше, чем соответствующие концентрации радионуклида в сетевой воде.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обращаясь к истории вопроса об исследовании поступлении тритиевого загрязнения от БАЭС в р. Пышма, следует отметить, что первые радиоэкологические исследования реки начались в 1980 г., когда работали три энергоблока. В период совместной работы 1-го и 2-го энергоблоков (1981 г.) и 2-го и 3-го энергоблоков (до 1989 г.) через плотину Белоярского водохранилища в

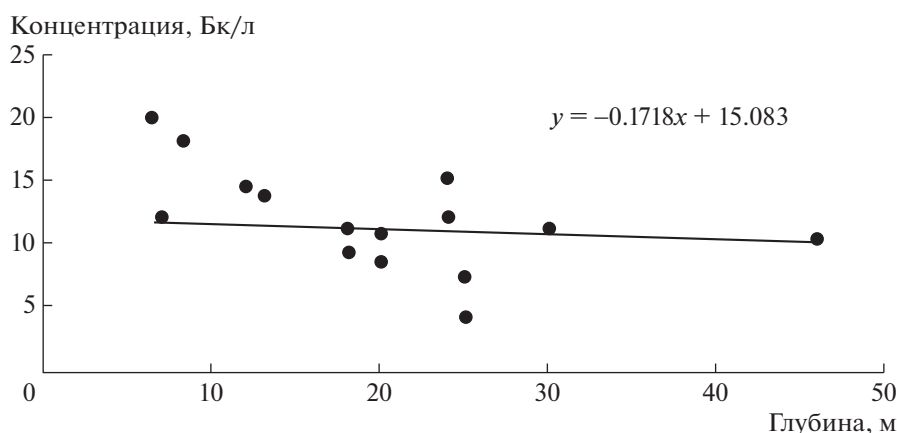


Рис. 5. Уровни концентраций трития в воде личных скважин в населенных пунктах по р. Пышма в зависимости от глубины источника, Бк/л.

Fig. 5. The levels of tritium concentration in the water of personal wells in settlements along the Pyshma river depending on the depth of the source, Bq/l.

р. Пышма сбрасывалась вода с повышенным содержанием трития — в среднем от 60 до 75 Бк/л. Вторым источником загрязнения р. Пышма являлось Ольховское болото, из которого радионуклид поступает в Пышму через небольшую речку Ольховку протяженностью ~3.5 км, вытекающую из болота. В период совместной работы энергоблоков (1-го и 2-го, 2-го и 3-го) концентрация трития в воде болота была сравнительно высокой — в среднем 3380 ± 1480 Бк/л ($n = 62$), что создавало повышенные уровни концентраций в воде р. Пышма. Согласно результатам мониторинга, в 1981 г., в период работы первых двух энергоблоков, содержание радионуклида в р. Пышма ниже места впадения р. Ольховка составляло 618 ± 323 Бк/л. В 1982–1983 гг., когда 1-й энергоблок был снят с эксплуатации, этот показатель снизился в среднем до 149 ± 31 Бк/л. Сброс воды в р. Пышма из Ольховского болота в то время привел к формированию повышенных уровней тритиевого загрязнения реки в среднем до 50–100 Бк/л в пунктах наблюдения, расположенных на расстоянии до 120 км от устья р. Ольховка. После вывода из эксплуатации 2-го энергоблока концентрации трития в Ольховском болоте снизились до 1034 ± 156 Бк/л ($n = 62$). В этот период содержание радионуклида в водоеме-охладителе уменьшилось в 2–3 раза (в среднем до 22 Бк/л). В последующий период, связанный с проводимыми на АЭС мероприятиями по снижению поступления радионуклидов в окружающую среду, в том числе с реконструкцией сбросов в Ольховское болото, наблюдалось дальнейшее снижение поступления трития в р. Пышма. На фоне этого снижения наблюдались пиковые выбросы радионуклида, которые прослеживались также и в воде р. Пышма на значительном расстоянии от водоема-охладителя [7, 10, 11]. Представленные в настоящей ра-

боте данные о содержании трития в р. Пышма почти через 40 лет после начала наших исследований свидетельствуют о заметном снижении концентрации трития в ней к концу этого периода. К моменту пуска 4-го энергоблока уровни концентрации радионуклида в воде реки превышали принятый нами уровень техногенного фона от 3 до 5 раз.

Установлено, что в пойменной части реки надфоновое тритиевое загрязнение поступает в питьевую воду колодцев и скважин. Концентрация трития в колодезной воде достоверно снижается с увеличением расстояния населенного пункта от

Таблица 1. Средние концентрации трития в сетевой воде населенных пунктов, расположенных в пойменной зоне р. Пышма

Table 1. The concentration levels of tritium in the water of personal wells in settlements along the Pyshma river depending on the depth of the source

Населенный пункт	Глубина скважины, м	Концентрация, Бк/л
Курманка	не известна	12
Гагарка	«	14
Белоярский	«	16
Белокаменный	60–70	12
Знаменский	не известна	5
Сухой Лог	«	8
Новопышминский	«	18
Никольское	«	15
Пышма	«	17
Талица	~80	15
Среднее		13 ± 1

Таблица 2. Средние концентрации трития в родниковой воде населенных пунктов, расположенных в прибрежной зоне р. Пышма

Table 2. The average concentration of tritium in the spring water of settlements located in the coastal zone of the Pyshma river

Населенный пункт	Концентрация, Бк/л
Курманка	23
Гагарка	20
Крутиха	22; 17
Ялунино	26
Белокаменный	24
Сухой Лог	34
Новопышминский	14

плотины Белоярского водохранилища и с увеличением глубины источника. Содержание радионуклида в воде личных скважин имеет тенденцию к снижению с глубиной и практически не зависит от расстояния. На приплотинной территории наблюдались заметные колебания концентраций трития в воде, что возможно связано с характером подстилающих пород, имеющих разную плотность, что определяет поступление в скважину воды из водоносного горизонта. Уровни концентраций трития в сетевой воде, куда как правило она подается из одной или нескольких глубинных скважин, также практически не зависят от расстояния населенного пункта до водоема-охладителя.

Обнаруженное снижение концентрации радионуклида в колодезной воде населенных пунктов и воде р. Пышма с увеличением расстояния до плотины Белоярского водохранилища свидетельствует о том, что в колодцы тритиевое загрязнение поступает преимущественно из р. Пышма. В то же время практически постоянная концентрация радионуклида в скважинных водах на всем протяжении реки говорит о том, что водоносный горизонт, питающий скважины, преимущественно не связан с водой р. Пышма. Однако тот факт, что концентрация трития в нем в 2–3 раза превышает уровень техногенного фона, заставляет предположить, что возможным источником загрязнения скважин служит водоносный горизонт, расположенный под энергоблоками на территории БАЭС.

Повышенные концентрации трития в родниковой воде по сравнению с глубинными водами, очевидно, связаны с загрязнением ее за счет поступления трития от воздушных выбросов и поверхностных вод, имеющих более высокую концентрацию радионуклида.

Во всех пробах воды из р. Пышма и источников питьевого водоснабжения населенных пунк-

тов пойменной территории реки концентрации трития были значительно ниже уровня вмешательства, установленного для питьевой воды согласно принятым нормативам [12].

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках государственного задания Института экологии растений и животных УрО РАН, тема № 122021000077-6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадяев В.В., Егоров Ю.А., Казаков С.В. Охрана окружающей среды при эксплуатации АЭС. М.: Энергоиздат, 1990. 223 с. [Badyaev V.V., Egorov Yu.A., Kazakov S.V. Ohrana okruzhayushchej sredy pri ekspluatatsii AES. M.: Energoizdat, 1990. 223 s. (in Russ.)]
2. Егоров Ю.А. Еще раз о тритии, образующемся при работе АС, и его переносе в окружающей среде // Экология регионов атомных станций. М.: НИО ЭАС ГНИПКИИ “Атомэнергопроект”, 1996. С. 237–250 [Egorov Yu.A. Eshche raz o tritii, obrazuyushchemsya pri rabote AS, i ego perenose v okruzhayushchej srede // Ekologiya regionov atomnyh stancij. M.: NIO EAS GNIPKII “Atomenergoproekt”, 1996. S. 237–250 (in Russ.)]
3. Особенности радиационной обстановки на Урале / Уткин В.И., Чеботина М.Я., Евстигнеев А.В. и др. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 150 с. [Osobennosti radiacionnoj obstanovki na Urale / Utkin V.I., Chebotina M.Ya., Evstigneev A.V. i dr. Ekaterinburg: UrO RAN, 2004. 150 s. (in Russ.)]
4. Трапезников А.В., Молчанова И.В., Караваева Е.Н. и др. Миграция радионуклидов в пресноводных и наземных экосистемах. Т. 2. Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2007. 399 с. [Trapeznikov A.V., Molchanova I.V., Karavaeva E.N. i dr. Migratsiya radionuklidov v presnovodnyh i nazemnyh ekosistemah. V. 2. Ekaterinburg: Izd-vo Ural'skogo universiteta, 2007. 399 s. (in Russ.)]
5. Соифер В.Н., Горячев В.А., Вакуловский С.М. и др. Тритиевые исследования природных вод России. М.: ГЕОС, 2008. 285 с. [Soifer V.N., Goryachev V.A., Vakulovskij S.M. i dr. Tritievye issledovaniya prirodnyh vod Rossii. M.: GEOS, 2008. 285 s. (in Russ.)]
6. Трапезников А.В., Чеботина М.Я., Трапезникова В.Н. и др. Влияние АЭС на радиоэкологическое состояние водоема-охладителя. Екатеринбург: Академ-Наука, 2008. 400 с. [Trapeznikov A.V., Chebotina M.Ya., Trapeznikova V.N. i dr. Vliyaniye AES na radioekologicheskoe sostoyaniye vodoema-ohladyatelya. Ekaterinburg: AkademNauka, 2008. 400 s. (in Russ.)]
7. Чеботина М.Я., Николлин О.А. Радиоэкологические исследования трития в Уральском регионе // Екатеринбург: УрО РАН, 2005. 89 с. [Chebotina M.Ya., Nikolin O.A. Radioekologicheskie issledovaniya tritiya v Ural'skom regione // Ekaterinburg: UrO RAN, 2005. 89 s. (in Russ.)]
8. Чеботина М.Я. Тритий в воде Белоярского водохранилища в период работы трех энергоблоков // Водное хозяйство России. 2010. № 4. С. 58–73

- [Chebotina M.Ya. Tritij v vode Beloyarskogo vodohranilishcha v period raboty trekh energoblokov // Vodnoe hozyaystvo Rossii. 2010. № 4. S. 58–73 (in Russ.)]
9. Чеботина М.Я., Николин О.А. Миграция трития от предприятий ядерного технологического цикла в источники питьевого водоснабжения на Урале // Водное хозяйство России. 2013. № 4. С. 90–100 [Chebotina M.Ya., Nikolin O.A. Migraciya tritiya ot predpriyatij yadernogo tekhnologicheskogo cikla v istochniki pit'evogo vodosnabzheniya na Urale // Vodnoe hozyaystvo Rossii. 2013. № 4. S. 90–100 (in Russ.)]
 10. Куликов Н.В., Реч Т.А., Чеботина М.Я. Тритий в воде болотно-речной экосистемы // Экология. 1984. № 4. С. 85–86 [Kulikov N.V., Rech T.A., Chebotina M.Ya. Tritiy v vode bolotno-rechnoj ekosistemy // Ekologiya. 1984. № 4. S. 85–86 (in Russ.)]
 11. Чеботина М.Я., Николин О.А. Тритий в воде болотно-речной экосистемы в районе Белоярской АЭС // Уральский геофиз. вестн. 2005. № 7. С. 70–73 [Chebotina M.Ya., Nikolin O.A. Tritij v vode bolotno-rechnoj ekosistemy v rajone Beloyarskoj AES // Ural'skiy geofizicheskiy vestnik. 2005. № 7. S. 70–73 (in Russ.)]
 12. НРБ-99/2009. Санитарные правила и нормативы. СанПин 2.6.1.2423-09. Приложение 2а. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с. [NRB-99/2009. Sanitarnye pravila i normativy. SanPin 2.6.1.2423-09. Prilozhenie 2a. M.: Federal'nyj centr gigieny i epidemiologii Rosпотребнадзора, 2009. 100 s. (in Russ.)]

Tritium in the Water System of the Pyshma River Floodplain

M. Ya. Chebotina^{a, #}

^a*Institute of Plant and Animal Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia*

[#]*e-mail: Chebotina@ipae.uran.ru*

The paper presents data on the concentration of tritium in the water of the river Pyshma, which is under the influence of the Beloyarsk NPP named after Kurchatov, and drinking water of settlements located in the coastal zone of the river. It was found that the content of radionuclide in the water of the river at a distance of up to 400 km below the dam of the Beloyarsk reservoir varies within 13–26 Bq/l and significantly decreases along the course of the river. In the coastal part of the river, above-background tritium pollution enters the drinking water of wells and chinks. It is shown that in water samples from wells, the tritium concentration significantly decreases with increasing depth and distance from the dam of the Beloyarsk reservoir; in the water of private wells, such a relationship was not reliably recorded. The concentration levels of tritium in the spring water of 7 settlements located along the Pyshma river at different distances from the dam of the Beloyarsk reservoir, almost 2 times higher than in the water of deep chinks, have similar values and do not depend on the distance.

Keywords: tritium, Beloyarsk NPP, Pyshma river, settlements, wells, chinks, springs, network water

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 539.163:574.5:597

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ПЛУТОНИЯ И РАДИОЦЕЗИЯ В МЫШЦАХ ХАРИУСА (*Thymallus baicalensis*) р. ЕНИСЕЙ

© 2023 г. Т. А. Зотина^{1,3,*}, М. С. Мельгунов², Д. В. Дементьев¹, Ю. В. Александрова¹

¹Институт биофизики, Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, Красноярск, Россия

²Институт геологии и минералогии Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

³Институт фундаментальной биологии и биотехнологии, Сибирский Федеральный университет, Красноярск, Россия

*E-mail: t_zotina@ibp.ru

Поступила в редакцию 08.02.2022 г.

После доработки 24.08.2022 г.

Принята к публикации 07.09.2022 г.

В работе приводятся результаты измерения содержания плутония ($^{239,240}\text{Pu}$) в мышцах хариуса *Thymallus baicalensis*, обитающего в среднем течении р. Енисей вблизи места поступления в реку радиоактивных сбросов Горно-химического комбината, в 2011–2019 гг. Содержание $^{239,240}\text{Pu}$ в мышцах хариуса изменялось в диапазоне 7–32 мБк/кг сух. массы. Максимальная величина зарегистрирована в 2019 г., через год после увеличения объема контролируемых сбросов плутония в р. Енисей. Отношение удельных активностей $^{239,240}\text{Pu}/^{137}\text{Cs}$ в мышцах хариуса было на порядок ниже аналогичного соотношения в других гидробионтах, что свидетельствует о меньшей биологической доступности плутония для рыб.

Ключевые слова: техногенный радионуклид, плутоний, цезий, рыба, биоиндикатор

DOI: 10.31857/S0869803122060145, **EDN:** JVGCNY

Плутоний (^{238}Pu , $^{239,240}\text{Pu}$) поступает в р. Енисей в составе контролируемых радиоактивных сбросов Горно-химического комбината (ГХК). Изотопы плутония в силу большого периода полураспада (87.7 лет для ^{238}Pu , 2.41×10^4 лет для ^{239}Pu и 6.54×10^3 лет для ^{240}Pu) накапливаются в экосистеме со временем и могут представлять опасность для биоты в долгосрочной перспективе как источник α -излучения. Содержание плутония в донных отложениях, макрофитах и зообентосе р. Енисей возросло в последние годы в ответ на увеличение сбросов плутония в реку [1]. В настоящее время нет опубликованных данных по содержанию плутония в представителях ихтиофауны р. Енисей, несмотря на имеющиеся результаты оценки дозовой нагрузки для рыб [2]. Чтобы восполнить этот пробел, в данной работе мы оценивали содержание плутония в мышцах хариуса байкальского (*Thymallus baicalensis* Dybowski, 1874), который относится к числу массовых промысловых видов на среднем участке Енисея, в период до и после увеличения контролируемых сбросов плутония.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Рыб отлавливали в р. Енисей в августе–октябре 2011–2019 гг. на расстоянии 10–15 км ниже места

радиоактивных сбросов ГХК, и на фоновом участке реки, расположенном на 90 км выше ГХК [1, 3]. В одну пробу объединяли мышцы от 10–30 хариусов. Возраст рыб в выборках составлял 2–4 года. Пробы мышц, снятые с осевого скелета рыб, сушили при 105°C и озоляли, как описано ранее [3]. Содержание влаги в пробах мышц составляло $73 \pm 1\%$. Плутоний экстрагировали из проб золы растворителем и выделяли с помощью ионообменной смолы АВ-17-8 [1]. Содержание изотопов плутония ($^{239,240}\text{Pu}$, ^{238}Pu) в пробах измеряли на 8-канальном альфа-спектрометре ALPHA-ENSEMBLE-8-RM с низкофоновыми кремниевыми детекторами ENS-U300 (Ametek, “ORTEC”) в ЦКП многоэлементных и изотопных исследований СО РАН (Новосибирск). Предел обнаружения изотопов плутония составлял 0.001 Бк, ^{137}Cs – 0.05 Бк. Содержание γ -излучающих радионуклидов в пробах золы измеряли с помощью гамма-спектрометра с германиевым детектором GX2320 (“Canberra”, США) [1, 3] в ИБФ СО РАН (Красноярск). Удельные активности радионуклидов в пробах мышц приведены в Бк/кг сухой массы на дату отлова рыб. В качестве ошибок результатов указаны погрешности измерения (стандартные отклонения), рассчитанные для случайных событий.

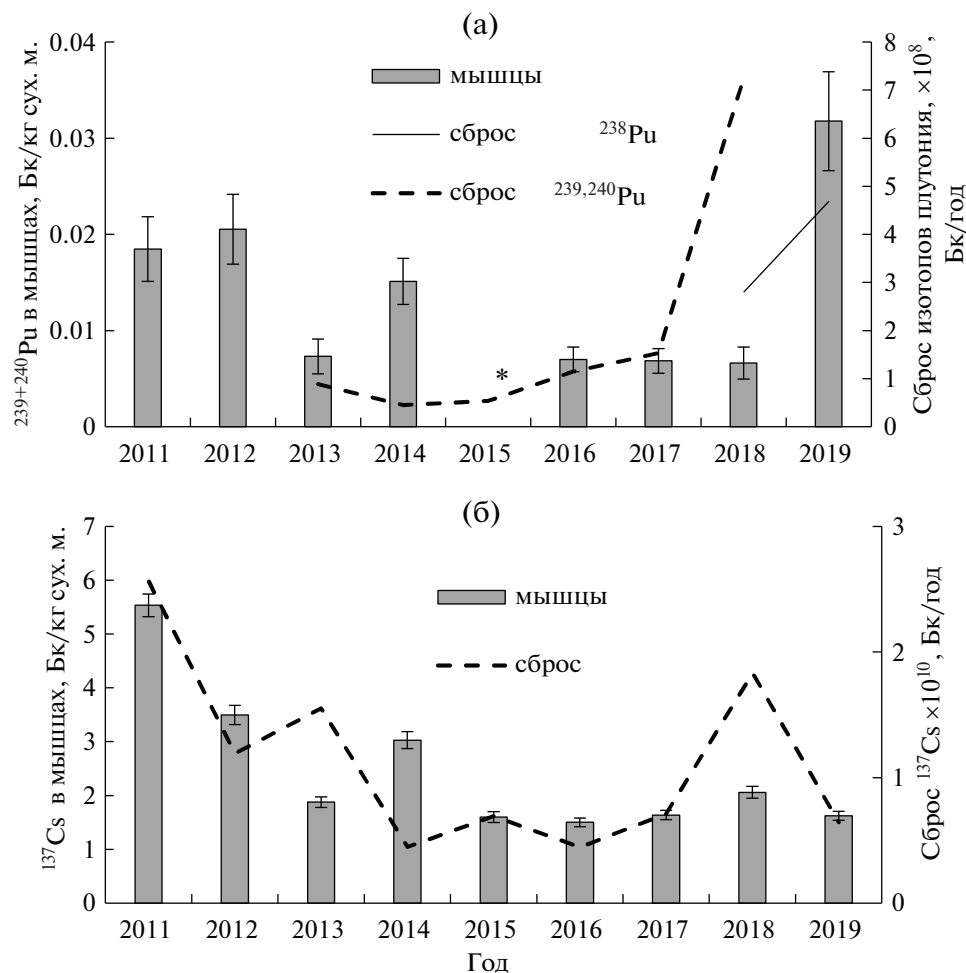


Рис. 1. Содержание плутония $^{239,240}\text{Pu}$ (А) и радиоцезия ^{137}Cs (Б) в мышцах хариуса р. Енисей (гистограммы, Бк/кг сух. массы) и в ежегодных сбросах в открытую гидрографическую сеть (графики, Бк/год). В отмеченный звездочкой год анализ проб не производился. Данные о сбросах радионуклидов получены из отчета Росгидромета [4].

Fig. 1. The content of plutonium $^{239,240}\text{Pu}$ (A) and radiocesium ^{137}Cs (B) in the muscles of the grayling of the Yenisei River (histograms, Bq/kg dry weight) and in annual discharges to the Yenisei (graphs, Bq/year). Samples were not analyzed in the year marked with an asterisk. Data on discharges of radionuclides were obtained from the report of Roshydromet [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2011–2019 гг. содержание $^{239,240}\text{Pu}$ в пробах мышц хариуса составляло 7–32 мБк/кг сух. массы. Максимальная величина зарегистрирована через год после увеличения ежегодных контролируемых сбросов плутония ГХК в открытую гидрографическую сеть (рис. 1, а) [4]. Содержание ^{238}Pu в мышцах рыб не превышало пределов обнаружения этого изотопа. Содержание изотопов плутония в мышцах рыб с фонового участка р. Енисей не превышало пределов их обнаружения, равно как и содержание ^{137}Cs . Удельные активности $^{239,240}\text{Pu}$ в мышцах хариуса р. Енисей сопоставимы с величинами, зарегистрированными в мышцах рыб, обитающих вблизи радиоактивных сбросов предприятий ядерной промышленности. Например, в мышцах рыб из р. Рона (Rhône River), обитающих вблизи сбросов предприятия по переработке отработавшего ядерного топлива, содержа-

ние $^{239,240}\text{Pu}$ составляло 2–7 мБк/кг сух. массы [5], а в мышцах средиземноморских рыб вблизи АЭС Ванделлос (Vandellós NPP) – 7–31 мБк/кг сух. массы [6]. В целом следует отметить, что опубликованные данные по содержанию плутония в мышцах пресноводных рыб немногочисленны. Из публикаций известно, что удельная активность плутония в мышцах рыб значительно ниже, чем в печени, гонадах и костях [7, 8]. Поэтому при оценке дозовой нагрузки и прогнозировании отдаленных биологических эффектов для ихтиофауны следует учитывать особенности накопления плутония в органах и тканях рыб.

В период нашего исследования содержание радиоцезия в мышцах хариуса составляло 1.5–5.5 Бк/кг сух. массы (рис. 1, б). Содержание ^{137}Cs в мышцах хариусов снижалось в период с 2011 по 2015 г. вслед за снижением контролируемых сбросов этого радионуклида в открытую гидрографи-

ческую сеть (рис. 1, б). Отношение удельных активностей $^{239,240}\text{Pu}/^{137}\text{Cs}$ в мышцах хариуса варьировалось в диапазоне 0.003–0.020, что сопоставимо с соотношением в ежегодных сбросах ГХК (0.006–0.040), но на порядок ниже, чем в других представителях биоты Енисея (0.011–0.719 в водном мхе, 0.004–0.211 в рдесте блестящем, 0.006–0.66 в амфиподах) [1], что свидетельствует о более низкой биологической доступности плутония для рыб.

Таким образом, удельные активности плутония в мышцах хариуса из р. Енисей попадают в диапазон величин, характерных для ихтиофауны из водоемов, загрязненных радиоактивными сбросами. Соотношение удельных активностей плутония и радиоезия в мышцах рыб по сравнению с аналогичным соотношением в других гидробионтах свидетельствует о более низкой биологической доступности плутония для рыб. Полученные результаты могут быть использованы для оценки доз и отдаленных биологических эффектов у рыб и их потребителей.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа поддержана грантом РФФИ и Правительства Красноярского края совместно с Красноярским краевым Фондом поддержки научной и научно-технической деятельности № 20-44-240004; госзаданием ИБФ СО РАН и ИГМ СО РАН. Авторы благодарят анонимных рецензентов за ценные замечания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zotina T.A., Melgunov M.S., Dementyev D.V. et al. A comparative study of biota and sediments as monitors of plutonium in the Yenisei River (Siberia, Russia) // J. Environ. Radioactiv. 2021. V. 237. P. 106723. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2021.106723>
2. Бурякова А.А., Крышев И.И., Сазыкина Т.Г. и др. Оценка дозы и экологического риска для объектов биоты в районе расположения Горно-химического комбината // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 6. С. 661–670. [Buryakova A.A., Kryshch I.I., Sazykina T.G. et al. Assessment of dose and environmental risk to biota in the area of Mining and Chemical Combine // Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya. 2020. V. 60. № 6. P. 661–670. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0869803120060156>
3. Zotina T.A., Trofimova E.A., Dementyev D.V. Time-dependent trends of artificial radionuclides in biota of the Yenisei River (Siberia, Russia) // J. Environ. Radioactiv. 2019. P. 208–209: 106028. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2019.106028>
4. Радиационная обстановка на территории России и сопредельных государств в 2012–2020 гг.: Ежегодники Росгидромета. Обнинск, НПО “Тайфун”. [Radiatsionnaya obstanovka na territorii Rossii i sopredel'nyh gosudarstv v 2000–2019 gg.: Ezhegodniki Rosgidrometa. (Radiation situation in Russia and neighboring countries in 2000–2019. Yearbooks of Roshydromet). Obninsk, NPO “Tajfun”. (In Russ.)]
5. Eyrolle F., Claval D., Gontier G. et al. Radioactivity levels in major French rivers: summary of monitoring chronicles acquired over the past thirty years and current status // J. Environ. Monitor. 2008. V. 10. P. 800–811. <https://doi.org/10.1039/b805752b>
6. Sanchez-Cabeza J.A., Molero J. Plutonium, americium and radiocaesium in the marine environment close to the Vandellós I nuclear power plant before decommissioning // J. Environ. Radioactiv. 2000. V. 51. № 2. P. 211–228. [https://doi.org/10.1016/S0265-931X\(00\)00018-7](https://doi.org/10.1016/S0265-931X(00)00018-7)
7. Skwarzec B., Struminska D.I., Borylo A. Bioaccumulation and distribution of plutonium in fish from Gdansk Bay // J. Environ. Radioactiv. 2001. V. 55. № 2. P. 167–78. [https://doi.org/10.1016/S0265-931X\(00\)00190-9](https://doi.org/10.1016/S0265-931X(00)00190-9)
8. Kim S.H., Lee H.M., Hong G.H. et al. Distribution of $^{239,240}\text{Pu}$ in marine products from the seas around the Korean Peninsula after the Fukushima nuclear power plant accident // J. Environ. Radioactiv. 2020. V. 217. P. 106191. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2020.106191>

Comparative Estimate of Plutonium and Radiocesium in Muscle of Grayling (*Thymallus baicalensis*) of the Yenisei River

T. A. Zotina^{a, #}, M. S. Melgunov^b, D. V. Dementyev^a, and Yu. V. Alexandrova^a

^aInstitute of Biophysics, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia

^bInstitute of Geology and Mineralogy, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

[#]E-mail: t_zotina@ibp.ru

The paper presents the data on the content of plutonium ($^{239,240}\text{Pu}$) in the muscles of the Baikal grayling *Thymallus baicalensis*, inhabiting the middle reaches of the Yenisei River in the vicinity of the radioactive discharge point of the Mining and Chemical Combine, in 2011–2019. The content of $^{239,240}\text{Pu}$ in grayling muscles varied within 7–32 mBq/kg dry weight. Highest value was recorded in 2019, a year after the increase in the volume of controlled plutonium discharges. The ratio of activity concentrations $^{239,240}\text{Pu}/^{137}\text{Cs}$ in grayling muscles compared to the similar ratio in other hydrobionts of the Yenisei indicates a lower bioavailability of plutonium for fish.

Keywords: artificial radionuclide, plutonium, cesium, fish, biomonitor

**Памяти Владислава Георгиевича Петина
(29.12.1939–25.10.2022)**

DOI: 10.31857/S0869803123010101, EDN: JYNQSY



25 октября 2022 г. на 82-м году жизни скоропостижно скончался Владислав Георгиевич Петин, талантливый ученый, непревзойденный учитель, один из ведущих радиобиологов России, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба.

Путь в науку Владислава Георгиевича начался с учебы на физическом факультете МГУ, куда он поступил в 1957 г., приехав из далекого городка Степняк (Казахстан). После успешного окончания университета в 1962 г. В.Г. Петин связал свою дальнейшую научную деятельность с Институтом медицинской радиологии в г. Обнинск, где и проработал более 60 лет. За это время он стал высококомпетентным ученым в области количественной радиобиологии и биофизики комбинированных воздействий. В 1969 г. Владиславу Георгиевичу

присуждена ученая степень кандидата, а в 1984 г. — доктора биологических наук.

Работы В.Г. Петина в области радиационной биологии и биофизической экологии знают во многих странах. Он не только публиковал свои работы в зарубежных журналах, но и активно участвовал в международных научных съездах и конференциях, совместных работах с учеными других стран. Дважды в течение длительного периода он работал в Корейском научно-исследовательском институте атомной энергии (Korea Atomic Energy Research Institute, Южная Корея).

На протяжении 40 лет В.Г. Петин руководил Отделом исследований комбинированных воздействий и Биофизической лабораторией в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба. Как руководитель Владислав Георгиевич сочетал требовательность и критичность

с чуткостью и доброжелательностью к коллегам и ученикам. Под его руководством в лаборатории на большом количестве экспериментальных данных впервые показано, что нарушение или повреждение процессов восстановления при комбинированных воздействиях многих факторов не является причиной синергизма, как это традиционно предполагалось, а может быть вполне ожидаемым следствием формирования более “тяжелых” повреждений, от которых клетки не способны восстанавливаться. На основе разработанной новой концепции синергического взаимодействия факторов окружающей среды дальнейшее развитие получила оригинальная математическая модель синергизма и сформулированы общие закономерности проявления синергических взаимодействий различных факторов окружающей среды, которые не зависят от применяемого биологического теста и действующих агентов. В.Г. Петин являлся создателем научной школы по комбинированному действию факторов окружающей среды на биологические объекты, прогнозированию эффектов синергического взаимодействия агентов.

Высокие профессиональные качества и авторитет В.Г. Петина стали основанием для включения его в научные советы и редколлегии научных журналов. Он был членом Российского Национального Комитета по защите от неионизирующих излучений (РНКЗНИ), членом диссертационного Ученого Совета при Научно-исследовательском институте сельскохозяйственной

радиологии и агроэкологии, членом редколлегии журналов “Радиационная биология. Радиоэкология” и “Радиация и риск”, двух корейских научных журналов (“Korean Journal of Environmental Biology”, “Journal of Radiation Industry”).

В.Г. Петин — автор более 500 научных трудов, в том числе 11 монографий, семи изобретений. Его работы носят приоритетный характер, имеют фундаментальное и практическое значение. В.Г. Петин являлся лауреатом премий им. Н.В. Тимофеева-Ресовского (2005 г.) и А.Л. Чижевского (2012 г.), лауреатом IV Международного конкурса научных работ в области радиоэкологии им. В.М. Ключевского (2017 г.). За разработку концептуальных основ проблемы синергетики и термодинамики в биосфере награжден памятными медалями им. Н.В. Тимофеева-Ресовского (1998 г.) и Г.А. Зедгенидзе (2012 г.).

Под руководством Владислава Георгиевича Петина защищены две докторские и 12 кандидатских диссертаций. Талантливый ученый, обладающий необыкновенным педагогическим талантом, взрастил плеяду российских ученых-радиобиологов, своих горячих сторонников и последователей благодаря глубокой научной эрудиции, ясному уму и редким душевным качествам.

Память о Владиславе Георгиевиче навсегда останется в сердцах родных, друзей, коллег, благодарных учеников и последователей.