

СОДЕРЖАНИЕ

Том 62, номер 3, 2022

Общая радиобиология

Средняя накопленная доза облучения для работников мировой ядерной индустрии: малые дозы, малые эффекты. Сравнение с дозами для медицинских радиологов

А. Н. Котеров, А. Р. Туков, Л. Н. Ушенкова, М. В. Калинина, А. П. Бирюков 227

Генотоксикология

Генотоксическое действие радиомиметика параквата на бактерии *Escherichia coli*

Э. А. Мачигов, Е. В. Игонина, Д. А. Свиридова, А. В. Рубанович, С. К. Абилев 240

Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей

Радиолигандная терапия больных метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы

*Е. Р. Немцова, А. А. Панкратов, Н. Б. Морозова, В. К. Тищенко,
В. М. Петриев, В. В. Крылов, П. В. Шегай, С. А. Иванов, А. Д. Каприн* 250

Модификация радиационных эффектов

Повышение радиочувствительности опухолевых стволовых клеток линии MCF-7, культивируемых в виде маммосфер, к γ - и γ -нейтронному облучению с помощью метформина

В. Г. Шуватова, А. П. Кувырченкова, Ю. П. Сёмочкина, Е. Ю. Москалёва 264

Изучение последствий чрезвычайных радиационных ситуаций

Условный пожизненный радиационный риск в неоднородной когорте Хибакуся

В. Ф. Обеснюк 273

Комбинированные воздействия

Экспериментальная оценка эффектов комбинированного воздействия на крыс озона и электромагнитных полей при работе электроразрядной установки

Н. Н. Гавриш, И. Б. Ушаков, С. Г. Максимов, С. Ю. Перов, О. В. Белая 287

Радиоэкология

Ретроспективная оценка формирования радиационной обстановки в сосновых насаждениях в первый год после аварийных выпадений ЧАЭС

Т. В. Переволоцкая, А. Н. Переволоцкий, С. А. Гераськин 295

Морфометрические показатели хвои сосны обыкновенной спустя 35 лет после аварии на ЧАЭС

Е. С. Макаренко, М. А. Лыченкова, С. А. Гераськин, А. Н. Переволоцкий, Т. В. Переволоцкая 308

Хроника

Основные результаты научных исследований в области радиобиологии и радиоэкологии за 2021 год

В. И. Найдич 315

Засухина Галина Дмитриевна, профессор, доктор медицинских наук: 60+30! 335

Contents

Vol. 62, No. 3, 2022

General Radiobiology

Average Accumulated Radiation Doses for World Nuclear Workers:
Low Doses, Low Effects. Comparison with Doses for Medical Radiologists

A. N. Koterov, A. R. Tukov, L. N. Ushenkova, M. V. Kalinina, A. P. Biryukov 227

Genotoxicology

Genotoxic Effect of Paraquat Radiomimetic on *Escherichia coli* Bacteria

E. A. Machigov, E. V. Igonina, D. V. Sviridova, A. V. Rubanovich, S. K. Abilev 240

Radiobiological Bases of Radiation Therapy of Tumors

Radioligand Therapy of Patients with Castrate-resistant Prostate Cancer

*E. R. Nemtsova, A. A. Pankratov, N. B. Morozova, V. K. Tischenko,
V. M. Petriev, V. V. Krylov, P. V. Shegay, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin* 250

Modification of Radiation Effects

Increasing the Radiosensitivity of MCF-7 Cancer Stem Cells Cultivated
as Mammospheres to γ - and γ -neutron Irradiation with Metformin

V. G. Shuvatova, A. P. Kuvyrchenkova, Yu. P. Semochkina, E. Yu. Moskaleva 264

Study of the Consequences of Radiation Emergencies

Conditional Lifetime Radiation Risk in the Heterogeneous Hibakusha Cohort

V. F. Obesnyuk 273

Combined Effects

Biological Effects Evaluation of Ozone and Electromagnetic Pulses Combined
Exposure from Electric discharge Unit

N. N. Gavrish, I. B. Ushakov, S.G. Maksimov, S. Yu. Perov, and O. V. Belaya 287

Radioecology

Retrospective Assessment of Formation of Radiation Situation
in Pine Plantations in First Year after Chernobyl Accident

T. V. Perevolotskaya, A. N. Perevolotsky, S. A. Geras'kin 295

Morphometric Indicators of Pine Needles 35 Years after the Chernobyl Accident

*E. S. Makarenko, M. A. Lychenkova, S. A. Geras'kin,
A. N. Perevolotsky, T. V. Perevolotskaya* 308

Chronicle

Main Results of Scientific Research in the Field of Radiobiology for 2021

V. I. Naidich 315

Zasukhina Galina Dmitrievna, Professor, Doctor of Medical Sciences: 60 + 30!

335

**ОБЩАЯ
РАДИОБИОЛОГИЯ**

УДК 613.648.4:57.087.1:539.1.047

**СРЕДНЯЯ НАКОПЛЕННАЯ ДОЗА ОБЛУЧЕНИЯ ДЛЯ РАБОТНИКОВ
МИРОВОЙ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ: МАЛЫЕ ДОЗЫ,
МАЛЫЕ ЭФФЕКТЫ. СРАВНЕНИЕ С ДОЗАМИ
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАДИОЛОГОВ[#]**© 2022 г. А. Н. Котеров^{1,*}, А. Р. Туков¹, Л. Н. Ушенкова¹, М. В. Калинина¹, А. П. Бирюков¹¹ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия*E-mail: govorilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 17.12.2021 г.

После доработки 12.01.2022 г.

Принята к публикации 02.03.2022 г.

Проведено синтетическое исследование по оценке средней накопленной за весь период занятости дозы внешнего облучения работниками ядерной индустрии как мировой профессиональной категории (1946–2010). Для выборки из 63 вариантов (18 стран; когорты различных ядерных предприятий, включая интернациональные группы) средняя и медианная дозы составили 31.1 и 24.0 мЗв соответственно. После обработки выборки на предмет выпадающих величин (до 52 вариантов) значения снизились до 21.7 и 20.7 мЗв. Какие бы величины ни учитывать, они ниже границы малых доз радиации с низкой ЛПЭ (до 0.1 Гр/Зв) и, в среднем для группы, не должны приводить ни к каким тканевым (детерминированным) эффектам. Оценка частоты смертности от рака при полученных дозах по избыточному относительному риску (ERR) на 1 Гр (на основе, например, показателя для объединенной когорты из 15 стран; Cardis E. et al., 2005) дала значения, которые невозможно выявить на фоне канцерогенных эффектов нелучевых факторов, конфаундеров и смещений. Так, ожидаемый прирост числа смертей от рака за 10 лет составил всего 0.036–0.06% от численности исследуемой группы. Полученные величины средних доз для работников ядерной индустрии сравнивались с аналогичными параметрами для медицинских радиологов (объединенный показатель для работ из семи стран; преимущественно 1950-е гг. и до 2000 г.), которые составили для среднего значения и медианы 62.9 и 61.9 мЗв соответственно. Зарегистрированная для медицинских радиологов средняя доза, таким образом, в 2–3 раза превышает показатель для работников ядерной индустрии. Хотя вклад инкорпорированных радионуклидов в дозу облучения для второй группы не рассматривался, обнаруженный факт может способствовать формированию относительно благоприятного имиджа занятости в атомной энергетике.

Ключевые слова: работники ядерной индустрии, средние дозы облучения, медико-биологические эффекты, медицинские радиологи

DOI: 10.31857/S0869803122030043

Профессиональные группы работников ядерной индустрии (разработка ядерного оружия, плутониевые и урановые руды, атомные электростанции и пр.) появились в СССР [1], США [2], Великобритании [3] и Франции (см. в [4]) уже в 1940-х годах. Однако самые ранние западные публикации по эффектам у указанного контингента, судя по нашим данным, – это статья 1976 г. по работникам Великобритании [5] и 1977 г. по Hanford site (США) [6]. Таким образом, открытые публикации появились относительно недавно.

Ведущие радиационные эпидемиологи (например, J.D. Voise Jr [7] из США и R. Wakeford [8] из Великобритании) называют работников ядер-

ной индустрии уникальным контингентом для эпидемиологического исследования эффектов малых доз радиации. Такие группы в наибольшей степени приближены к населению, поскольку последнее может испытывать хронические или фракционированные воздействия радиации, причем как в повседневной жизни, так и, порой, на рабочем месте, либо – при медицинской диагностике [9]. Уровень облучения населения увеличивается, в частности из-за медицинских рентгенологических процедур [10], из-за возрастания частоты авиаперелетов и пр. [7].

Важность исследования эффектов у работников ядерной индустрии обусловлена также тем, что для этой группы имеется, вероятно, максимально достоверная информация о накопленных дозах и типах облучения [11]. Так, именно для ра-

[#] Публикуется в авторской редакции.

ботников атомных станций, участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, оказалось возможным суммировать вклад профессионального и аварийного облучения [12–14].

За прошедшие десятилетия с момента опубликования первых работ по эффектам у указанного контингента накопились многие сотни, если не тысячи соответствующих документов и статей по всему миру. Однако, если взять работников ядерной индустрии как некую мировую категорию среди профессиональных групп, имеющих дело с лучевым фактором (среди которых, например, еще рентгенологи и радиологи [11]), то нам неизвестны данные, позволяющие сравнить накапливаемые работниками дозы с показателями для иных профессиональных групп *в целом*. Кто получает за период занятости большую кумулятивную дозу, рентгенологи-радиологи, работники ядерной индустрии (включая разработку ядерного оружия), или какой-то иной облучавшийся контингент? Этот вопрос может возникнуть без связи с тем, к какой стране относится какая группа, и что за предприятие или учреждение она представляет.

Некие средние дозы приведены в работах по ряду объединяющих исследований на интернациональных когортах (трех стран в 1995 г. [15], 15 стран [4], 14 стран [16] и, вновь, трех стран (уже иных) в 2015–2017 гг. [17, 18]). Несмотря на определенную информативность, эти данные, все же, не могут считаться полностью репрезентативными для определения дозовой нагрузки на категорию работники мировой ядерной индустрии *как таковые*. В немногих имеющихся ныне пособиях (или главах в пособиях) по радиационной эпидемиологии [19–22] если и представлена “средняя” (average; mean) доза облучения для такой категории, то обычно по сведениям для объединенной когорты из 15 стран [4], не включавшей, в частности, российские данные и отдельную информацию для ряда крупных центров и лабораторий США и Великобритании.

Цель представленного исследования – определение средней и медианной дозы внешнего облучения, накопленной работниками ядерной индустрии *как мировой эпидемиологической категории*. Полученные данные, на основе известных дозовых зависимостей для стохастических и тканевых (детерминированных) эффектов радиации с низкой ЛПЭ [23–30], могут позволить оценить их вероятность у названного контингента *в принципе*. Кроме того, было проведено сравнение накопленных доз для работников ядерной индустрии и для медицинских радиологов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Работа выполнена на основе анализа опубликованных источников (синтетическое исследова-

ние). Сформированная база данных (база источников) по медико-биологическим эффектам и некоторым иным характеристикам работников ядерной индустрии [31] насчитывала на октябрь 2021 г. более 1200 публикаций и документов из порядка 40 стран мира. Не всю массу было возможно проанализировать в настоящее время; тем не менее, выборка охватывает основные источники на тему, процитированные в BEIR-VII; в документах НКДАР и МКРЗ [23–29]. Часть данных по национальным показателям взята из публикации по исследованию объединенной когорты из 15 стран [4]; значительная доля является результатом прямого поиска через систему PubMed и в имеющейся суббазе отечественных работ.

Из публикаций экстрагировали данные по средней кумулятивной дозе внешнего воздействия, как правило, радиации с низкой ЛПЭ, за весь период деятельности работников. Дозы от инкорпорированных радионуклидов, представленные в работах отдельно, в анализ не включали. Для исследований по национальным регистрам объединенных групп работников, имеющих дело с радиационным фактором (включающим также рентгенологов, радиологов и пр.), извлекали данные только для работников ядерной индустрии.

Построение диаграммы осуществляли с помощью Excel; статистический анализ выборки проводили с использованием программы Statistica, ver. 10. Оценка выпадающих величин выполнена по критерию Шовене [32, 33].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя и медианная доза для категории “работники мировой ядерной индустрии”

Всего в выборке были представлены профессионалы из 18 стран (Австралия, Бельгия, Болгария, Великобритания, Венгрия, Германия, Испания, Канада, Ю. Корея, Литва, Россия, Словакия, США, Финляндия, Франция, Швейцария, Швеция и Япония), не считая интернациональных когорт, которые включали контингенты из максимум 14–15 стран [4, 16].

На рис. 1 приведена диаграмма, суммирующая данные для исследуемой выборки. Источники по порядку позиций можно найти в прилагаемой табл. 1.

Распределение показателей для всей группы не было нормальным (по тесту χ^2 отличие от нормального распределения при $p = 10^{-5}$). Показатели среднего значения с 95%-ными доверительными интервалами (CI) и медиана имели следующие величины:

Среднее: 31.1 мЗв (95% CI: 24.6; 37.5);

Медиана: 24.0 мЗв.

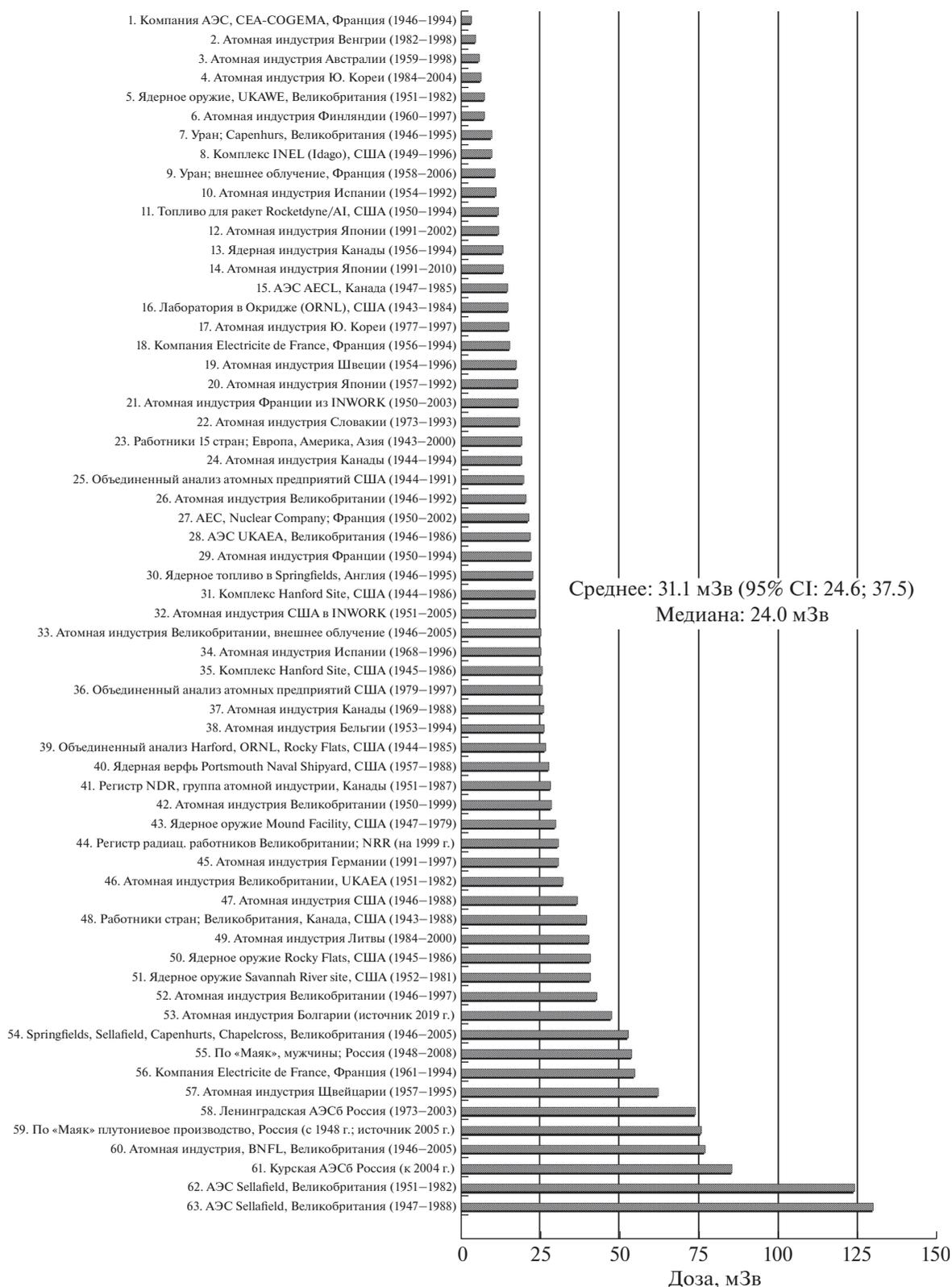


Рис. 1. Дозы внешнего облучения (преимущественно радиации с низкой ЛПЭ), накопленные работниками ядерной индустрии из разных стран за весь период занятости. Ссылки по порядку позиций приведены в табл. 1.

Fig. 1. Doses of external exposure (mainly of radiation with low LET) accumulated by nuclear workers from different countries over the entire period of employment. References in the order of positions are given in table 1.

Таблица 1. Источники с данными по дозам облучения работников ядерной индустрии*
Table 1. Sources with data on radiation doses to nuclear workers*

№ позиции	Ссылка						
1	4	17	4	33	49	49	4
2	4	18	4	34	4	50	50
3	4	19	4	35	50	51	60
4	34	20	4	36	51	52	3
5	35	21	44	37	52	53	61
6	4	22	4	38	4	54	62
7	36	23	4	39	53	55	63
8	4	24	4	40	54	56	64
9	37	25	45	41	55	57	4
10	38	26	4	42	44	58	65
11	39	27	46	43	56	59	66
12	40	28	47	44	57	60	49
13	41	29	48	45	58	61	67
14	42	30	36	46	35	62	35
15	43	31	4	47	59	63	68
16	4	32	44	48	15	—	—

* В левых колонках представлены номера позиций с диаграммы на рис. 1.

* The left-hand columns show the position numbers from the diagram in the fig. 1.

Последовательное удаление с помощью критерия Шовене максимальных значений вариант (выпадали) уменьшило выборку с 63 вариант до 52, когда было достигнуто нормальное распределение (χ^2 ; $p = 0.54$). Показатели изменились следующим образом:

Среднее: 21.7 мЗв (95% CI: 18.3; 23.8);

Медиана: 20.7 мЗв.

Возможные медико-биологические эффекты у работников ядерной индустрии

Какие бы значения ни принимать из приведенных выше (до удаления выпадающих величин или после), очевидно, что в среднем работники мировой ядерной индустрии за весь период занятости получали дозы несколько больше *очень* малых (до 0.01 Гр/Зв [69]), но в разы меньше *просто* малых (до 0.1 Гр/Зв [23–26, 69]). Исходя из сводок данных по медико-биологическим эффектам различных диапазонов доз внешнего облучения радиацией с низкой ЛПЭ [20–30, 69], вряд ли можно ожидать существенных последствий.

Так, для облучения непосредственно семенников человека (два американских исследования 1960-х — начала 1970-х гг. на добровольцах в тюрьмах; до 6 Гр на орган; см. в [70]) было показано временное подавление сперматогенеза с достаточно высокой индивидуальной вариабельностью в диапазоне доз от 80–100 мГр (слабые быстрообратимые флуктуации показателя) до 150 мГр

[70]. В принципе считается, что порог дозы для названного эффекта составляет 0.1 Гр, и это наиболее проверенная по первоисточникам информация [71], хотя во многих публикациях и пособиях, в том числе российских [72], фигурирует (без ссылок) величина 0.15 Гр [27, 72–74].

То же самое для влияния облучения на функции хрусталика: как ни снижен ныне порог катарогенных изменений, а все же он не находится ниже границы малых доз [27, 75, 76]. Хотя и имеются отдельные исследования для рентгенологов и радиологов, в которых заявлено об эффектах доз в 10–17 мЗв [77, 78], но вследствие неопределенности в дозиметрии и влияния различных нелучевых факторов подобные эффекты и маловероятны и не подтвердились авторами в последующих работах (при средней дозе в 0.111 Гр [79]). В настоящее время рекомендуемая МКРЗ доза от профессионального воздействия на хрусталик составляет не более 500 мЗв, в среднем по 20 мЗв в течение 5 лет, но не более чем 50 мЗв ежегодно [27].

Названные два эффекта — это единственные тканевые (детерминированные) реакции [27], которых можно было бы хоть как-то ожидать для “среднего” работника ядерной индустрии, но порог дозы, как видим, и здесь не достигается (причем без учета разницы в эффектах от острого и хронического воздействия).

Что же касается частоты злокачественных новообразований, то избыточный относительный

риск (ERR) на 1 Зв в объединенной когорте из 15 стран для всех раков, исключая лейкозы, составил 0.97 (95% CI: 0.14; 1.97) [4]. При удалении из выборки выпадающих данных для канадской группы с неопределенностями в дозиметрии [21, 24] получено значение 0.58 (–0.1; 1.39) [16, 80]. Таким образом, относительные риски (RR) составят 1.58, максимум 1.97 на 1 Гр.

В западных странах, по данным IARC (см. в [81]), в год регистрируется не более 150–200 смертей от всех злокачественных опухолей на 100000 населения (мужчины). Таким образом, для 100000 работников ядерной индустрии, если бы они получили дозу по 1 Гр каждый за десять лет, то, учитывая даже $RR = 1.97$, можно было бы ожидать не более 1940 дополнительных смертей от рака. Но работники ядерной индустрии массово, сотнями тысяч, получали ранее средние дозы никак не более 31 мЗв (медианные дозы – еще меньше) за весь период занятости (см. выше). Иными словами, ожидаемая прибавка смертности от раков для 100000 работников (абсолютный риск) составит 60 человек за 10 лет. Это – 0.06% от группы.

Однако ERR для когорты из 15 стран сильно искажается, как сказано, вкладом аномальной канадской группы, за что соответствующее исследование не раз критиковалось [21, 24] (и др.). Поэтому правильнее учитывать риск, показанный для 14 стран, т.е. $RR = 1.58$. В этом случае соответствующая прибавка смертности от злокачественных новообразований для 100000 работников ядерной индустрии за 10 лет будет равна 36 человек, что составит 0.036% от группы.

Подобные величины рисков, в связи со множеством канцерогенных нелучевых факторов повседневной жизни и работы, конфаундеров и смещений (bias), проблематично выявить в обсервационных, эпидемиологических исследованиях [82–84].

Сравнение накопленных доз для работников ядерной индустрии и медицинских радиологов

Представляло интерес выполнить то, о чем говорилось выше как о возможной значимости работы. А именно: попытаться сравнить средние накопленные дозы внешнего воздействия радиации с низкой ЛПЭ для категорий работников ядерной индустрии и медицинских специалистов, имеющих дело с радиационным фактором (рентгенологов, радиологов и пр.; собирательный термин здесь “медицинские радиологи”). Конкретных данных для второй группы обнаружено относительно мало; соответствующая информация приведена в табл. 2. Понятно, что необходимо сравнивать показатели для более или менее аналогичных временных периодов, учитывая, что рентгенологи как специалисты появились еще в

1897 г. [88], в то время как работники ядерной индустрии – только во второй половине 1940-х годов [1–4]. Для радиологов ранних периодов имеются данные об оцененных дозах [87, 88] (и др.), но эти значения весьма велики (см. примечания в табл. 2).

Для вариационного ряда из дозовых величин, сформированного на основе данных в табл. 2, по критерию Шовене последовательно выпадали четыре максимальных значения – от 250 до 551 мЗв (все – для китайских радиологов). Оставшаяся выборка характеризовалась нормальным распределением (χ^2 ; $p = 0.436$) и имела следующие центральные тенденции:

Среднее: 62.9 мЗв (95% CI: 33.0; 92.8);

Медиана: 61.9 мЗв.

Если сравнить эти значения с представленными выше показателями для работников ядерной индустрии, то оказывается, что медицинские радиологи за относительно сходный временной период накапливали почти в 2–3 раза большие средние дозы внешнего облучения. Конечно, нельзя сбрасывать со счетов и дозы внутреннего облучения от инкорпорированных радионуклидов у работников ядерных производств, которые могли достигать значительных величин. К примеру, для Sellafield (Великобритания) в 1946–2005 гг. средняя доза внутреннего воздействия оценивалась в 212 мЗв [49], а для ПО “Маяк” за период 1948–2008 гг. – в 266 мЗв (от ^{239}Pu на печень) [94].

Тем не менее не все работники ядерной индустрии подвергаются воздействию радионуклидов, поэтому тот факт, что в качественном смысле накопленные ими дозы в разы меньше, чем для медицинских радиологов *как таковых*, может послужить положительным аргументом в пользу ответственного профессионального сознания.

Возможные ограничения при интерпретации результатов исследования

А. Данные для некоторых национальных групп работников в настоящей выборке могут отчасти повторяться, поскольку некоторые когорты вошли в наш анализ (рис. 1) и индивидуально, и в форме усредненных значений, полученных в объединенных исследованиях интернациональных когорт (три страны, 15 стран, 14 стран).

Б. Согласно авторам [12–14], данные по медико-биологическим зависимостям “доза–эффект” для работников ядерной индустрии могут быть результатом некорректных эпидемиологических исследований с использованием не суммарной дозы облучения, как этого требуют методы эпидемиологии и директивные документы, а доз только для одного вида облучения, т.е. профессионального (без учета вклада медицинского, аварийного и от естественного радиационного фона).

Таблица 2. Средние накопленные дозы облучения у медицинских специалистов радиационного профиля различных стран мира***Table 2.** Average cumulative radiation doses of medical specialists of radiation profile from different countries of the world*

Источник	Страна	Период начала работы	Средняя накопленная доза, мЗв	Примечание
Andersson M. et al., 1991 [85]	Дания	1954–1982	18.4	–
Ashmore J.P. et al., 1998 [55]	Канада	1951–1987	3.8	Национальный дозовый регистр (NDR) радиационных работников Канады. Для работников ядерной индустрии средняя накопленная доза равна 28.5 мЗв
Voice J.D. Jr et al., 1992 [86]	США	Не ранее 1953 г.; статья 1992 г.	50–200 (взята середина диапазона – 125)	Доза за десять лет
Simon S.L. et al., 2006 [87]	США	1916–1984	63.8	Различные специализации. Медиана 28.7 мЗв
Berrington A. et al., 2001 [88]	Великобритания	1955–1979	100	Дозы для более ранних периодов: в 1897–1920 гг. – 20 Зв; в 1921–1935 гг. – 3.8 Зв; в 1936–1954 гг. – 1.25 Зв
Wang Z.Q. et al., 1998 [89]	Китай	До 1960-х гг.	530	Реконструкция доз физической и биологической дозиметрией
То же	Китай	1960–1969	260	
То же	Китай	После 1970-х гг.	60	
Wang J.X. et al., 2002 [90]	Китай	1950–1970	551	В работах Wang J.X. et al., 2000; 2001 [91, 92] приведены несколько иные величины и период: 1950–1970 гг. – 508 мЗв; 1970–1990 гг. – 68 Зв
То же	Китай	1970–1980	82	
Sun Z. et al., 2016 [93]	Китай	1950–1995	250	Медиана дозы – 120 мГр
Mrena S. et al., 2011 [77]	Финляндия	1962–2000	19, 60 и 65 (взято среднее 48)	Три группы с различной степенью катарактогенного эффекта. Максимальная доза – 300 мЗв
Auvinen A. et al., 2015 [79]	Финляндия	1969–1998	111	–
Rajabi A.B. et al., 2015 [78]	Иран	Статья 2015 г.	17.2	Максимальное значение среди ряда специализаций (для электрофизиологической лаборатории)

* Имеется еще ряд работ по стохастическим эффектам у медицинских радиологов, рентгенологов и пр. (12 публикаций для США, 6 – для Китая, 2 – для Великобритании, 1 – для Финляндии и 1 – для Кувейта), но сведения о средних накопленных (кумулятивных) дозах в них не обнаружены.

* There are also a number of studies on stochastic effects by medical radiologists, roentgenologists, etc. (12 publications for the USA, 6 for China, 2 for the UK, 1 for Finland, and 1 for Kuwait), but information on the average accumulated (cumulative) doses were not found in them.

Однако, исходя из Санитарных правил СП 2.6.1.758-99, “суммарная доза от всех видов облучения используется для оценки радиационной обстановки и ожидаемых медицинских последствий, а также для обоснования защитных мероприятий и оценки их эффективности” [96]. В настоящее время в связи с тем, что ни один медико-дозиметрический регистр не соответствует указанным требованиям, отсутствует возможность проведения корректных исследований по оценке риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний при малых дозах облучения на существующих регистрах, как в России, так и за рубежом. Поэтому результаты, получаемые на материале регистров и опубликованных источников, можно рассматривать как предварительные.

Японские исследователи определяли дозы от диагностических радиологических исследований для оценки радиационных рисков у выживших после атомных бомбардировок. Сделан вывод, что воздействие А-бомбы нельзя надежно оценить, если медицинские дозы не будут тщательно включены в эти долгосрочные оценки [97].

Уже появляются работы, подтверждающие указанное положение [98]. Был оценен эксцесс относительного риска возникновения солидных раков у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с использованием дозы внешнего облучения, накопленной при работе в 30-километровой зоне, и величины суммарной экспозиции — дозы, полученной в Чернобыле вкуче с дозой профессионального облучения. Имело место значительное (в 8.6 раза) различие в величине ERR на 1 Гр при использовании данных только по дозам, полученным в результате ликвидации аварии, и при суммарных дозах облучения. Такое различие в величине риска заставляет задуматься о правомерности использования этих данных при оценке влияния дозы внешнего облучения на заболеваемость злокачественными новообразованиями без учета влияния других источников радиации. РНКРЗ одобрила работу по оценке риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний с использованием доз различных видов облучения, проводимую ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, и рекомендовала организациям, разрабатывающим и эксплуатирующим медико-дозиметрические регистры, организовать сбор информации о дозах от всех видов облучения [99].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работники ядерной индустрии появились как профессиональная категория в 1940-х годах в разных странах, преимущественно при разработке атомного оружия и первых АЭС [1–4]. Эта деятельность считалась и считается заведомо опас-

ной, хотя, вследствие “эффекта здорового работника”, лучшего медицинского обслуживания и других предпочтений, стандартный индекс смертности сравнительно с генеральной популяцией (SMR) для таковых работников разных стран почти всегда оказывается сниженным. Результат мета-анализа указанного показателя продемонстрировал $SMR = 0.75$ даже для смертности от рака [95]. Ранее нами отмечалось, что для объединенной когорты работников Великобритании в 1940-х — до середины 1950-х годов SMR составлял 0.4–0.6 (т.е. смертность была на 40–60% ниже, чем у соответствующей поло-возрастной группы населения), хотя потом индекс возрос до 0.7–0.8 и более. На то, что это не особенность только Великобритании, указывала сходная тенденция и для мужчин — работников ПО “Маяк” (начиная с середины 1970-х годов и до 2010 г.) [31].

В связи с ростом числа работников ядерной индустрии в мире, со становлением этой группы занятых как некоей мировой профессиональной категории, практическую и социальную значимость представляет любая информация о данной группе как бы *в целом* — для сравнения с другими группами занятых, в том числе также имеющими дело с радиационным фактором.

В представленном исследовании были оценены средняя и медианная дозы внешнего облучения, как правило радиацией с низкой ЛПЭ, накапливаемые работниками ядерной индустрии на протяжении их занятости. Сформированная выборка (база источников) составила 63 позиции, по 18 странам и целому ряду ядерных инсталляций, как оружейного, так и энергетического плана. Было обнаружено, что в исследованиях за периоды от 1946 до 2010 г. средняя и медианная дозы составили для всей выборки 31.1 и 24.0 мЗв соответственно. А после обработки выборки на предмет выпадающих величин, заканчивающейся формированием вариационного ряда с нормальным распределением, — 21.7 и 20.7 мЗв соответственно.

Эти значения выше диапазона очень малых доз (до 0.01 Гр/Зв [69]), но меньше малых доз (до 0.1 Гр/Зв [23–26, 69]). Учитывая принятую для практики радиационной защиты и оценки лучевых последствий линейную беспороговую гипотезу [20–29], такие дозы в среднем не должны приводить ни к каким тканевым (детерминированным) эффектам [27], а оценка по ERR на 1 Гр для частоты смертности от рака (на основе показателя для объединенной когорты из 15 стран [4]) показывает значения, которые невозможно реально выявить на фоне канцерогенных эффектов нелучевых факторов вкуче с различными конфаундерами и смещениями. Так, по расчетам на основе указанного риска [4] и годовой смертности от рака в западных странах [81], при названных

величинах средних доз за 10 лет в группе из 100 000 работников ядерной индустрии теоретически возможна атрибутивная облучению прибавка числа злокачественных новообразований, составляющая всего 0.036–0.06% от всей группы. Такие риски проблематично выявить в обсервационных, эпидемиологических исследованиях [82–84].

Другой группой, профессионально имеющей дело с радиацией, являются медицинские радиологи (собираательное наименование для рентгенологов, радиологов и других специалистов, использующих лучевые методы в медицине). Проведенное здесь исследование накопленной медицинскими радиологами дозы (источники из семи стран) показало, что для периода преимущественно с 1950-х годов и до 2000 г. среднее значение и медиана составляют минимум 62.9 и 61.9 мЗв соответственно.

Полученная для медицинских радиологов средняя доза, таким образом, в 2–3 раза превышает показатель для работников ядерной индустрии. И хотя речь идет только о дозе внешнего облучения (вклад инкорпорированных радионуклидов для второй группы работников не рассматривался), обнаруженный факт, выявленный для категории работников ядерной индустрии *в целом*, может способствовать формированию относительно благоприятного имиджа занятости в атомной энергетике.

В то же время при использовании какой-либо части от общей дозы облучения человека (в данном случае – только профессиональной, хотя существует еще медицинская и пр. экспозиции) для расчета риска возникновения индуцированных радиацией заболеваний возможно получение некорректных результатов, неизвестно насколько далеких от истины [98].

Сказанное еще раз подчеркивает актуальность и необходимость создания единого медико-дозиметрического регистра работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» с информацией о дозах от всех источников излучения на человека, обозначенных в директивных документах.

Таким образом, при построении корректной радиационной безопасности первостепенной задачей радиационной эпидемиологии, радиационной медицины и радиационной гигиены в настоящее время необходимо считать сбор и формирование индивидуальной дозы от всех видов облучения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ СУБЪЕКТИВНЫХ УКЛОНОВ

Конфликт интересов отсутствует. Представленное исследование выполнено в рамках бюджетной темы

НИР ФМБА России и не поддерживалось никакими иными источниками финансирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гуськова А.К.* Атомная отрасль страны глазами врача. М.: Реальное Время, 2004. 240 с. [*Gus'kova A.K.* The nuclear industry of the country through the eyes of a doctor. Moscow: Realnoe Vremia, 2004. 240 p. (In Russ.)]
2. *Boice J.D. Jr., Cohen S.S., Mumma M.T. et al.* Mortality among mound workers exposed to polonium-210 and other sources of radiation, 1944–1979 // *Radiat. Res.* 2014. V. 181. № 2. P. 208–228. <https://doi.org/10.1667/RR13395.1>
3. *Atkinson W.D., Law D.V., Bromley K.J., Inskip H.M.* Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–97 // *Occup. Environ. Med.* 2004. V. 61. № 7. P. 577–585. <https://doi.org/10.1136/oem.2003.012443>
4. *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>
5. *Reissland J.A., Kay P., Dolphin G.W.* The observation and analysis of cancer deaths among classified radiation workers // *Phys. Med. Biol.* 1976. V. 21. № 6. P. 903–919. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/21/6/001>
6. *Mancuso T.F., Stewart A., Kneale G.* Radiation exposures of Hanford workers dying from cancer and other causes // *Health Phys.* 1977. V. 33. № 5. P. 369–385. <https://doi.org/10.1097/00004032-197711000-00002>
7. *Boice J.D. Jr.* The importance of radiation worker studies // *J. Radiol. Prot.* 2014. V. 34. № 3. P. E7–E12. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/34/3/E7>
8. *Wakeford R.* The growing importance of radiation worker studies // *Br. J. Cancer.* 2018. V. 119. № 5. P. 527–529. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0134-6>
9. *Simon S.L., Linet M.S.* Radiation-exposed populations: who, why, and how to study // *Health Phys.* 2014. V. 106. № 2. P. 182–195. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000006>
10. UNSCEAR 2010. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. V. I. Ann. A. Medical radiation exposures. New York: United Nations, 2010. P. 23–220.
11. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Volume I. Annex E. Occupational radiation exposures. New York: United Nations, 2000. P. 499–654.
12. *Туков А.Р., Дзагоева Л.Г.* Сравнительный анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работавших на предприятиях атомной промышленности и атомных электростанциях России // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2002. Т. 47. № 4. С. 27–33. [*Tukov A.R., Dzagoeva L.G.* Cancer incidence and cancer mortality among liquidators of the

- Chernobyl accident, working in the nuclear industry of Russia; comparative analysis // *Medit. Radiologiya. Radiat. Bezopasnost* ('Medical Radiology and Radiation Safety'; Moscow). 2002. V. 47. № 4. P. 27–33. (In Russ. Engl. abstr.)]
13. *Шафранский И.Л., Туков А.Р., Клеева Н.А.* Заболеваемость раком щитовидной железы и оценка рисков его развития у работников предприятий атомной промышленности России, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *Мед. радиология и радиац. Безопасность*. 2011. Т. 56. № 2. С. 30–37. [*Shafran-sky I.L., Tukov A.R., Kleeva N.A.* Cancer thyroid incidence and radiogenic risk in nuclear power workers participated in the recovery of Chernobyl NPP accident // *Medit. Radiologiya. Radiat. Bezopasnost* ('Medical Radiology and Radiation Safety'; Moscow). 2011. V. 56. № 2. P. 30–37. (In Russ. Engl. abstr.)]
 14. *Туков А.Р., Гнеушева Г.И., Суворова Ю.В., Дикарев В.А.* Заболеваемость неонкологическими болезнями лиц, подвергающихся профессиональному радиационному воздействию // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2013. Т. 45. № 2. С. 14–21. [*Tukov A.R., Gneusheva G.I., Suvorova Yu.V., Dikarev V.A.* Non cancer disease in professional exposed to occupational radiation // *Medicine of Extreme Situations* (Moscow). 2013. V. 45. № 2. P. 14–21. (In Russ. Engl. abstr.)]
 15. *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>
 16. *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>
 17. *Daniels R.D., Bertke S.J., Richardson D.B. et al.* Examining temporal effects on cancer risk in the International Nuclear Workers' Study // *Int. J. Cancer*. 2017. V. 140. № 6. P. 1260–1269.
<https://doi.org/10.1002/ijc.30544>
 18. *Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D. et al.* Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS) // *Br. Med. J.* 2015. V. 351. Art. h5359.
<https://doi.org/10.1136/bmj.h5359>
 19. *Wing S.* Basics of radiation epidemiology // *Radiation Health. Effects* / Eds G.M. Burdman, L. Kaplan. Seattle: Hanford Health Information Network, 1994. <http://www.geocities.ws/irradiated45rems/7page6.html> (address data 10.12.21).
 20. *Boice J.D. Jr.* Ionizing Radiation // *Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds D. Schottenfeld and J.F. Fraumeni. 3th ed. New York: Oxford University Press, 2006. P. 259–293.
 21. *Berrington de Gonzalez A., Bouville A., Rajaraman P., Schubauer-Berigan M.* Ionizing Radiation // *Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds M.J. Thun et al. 4th ed. New York: Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA, 2018. P. 227–248.
 22. *Zeeb H., Merzenich H., Wicke H., Blettner M.* Radiation Epidemiology // *Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds M.J. Thun et al. 4th ed. New York: Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA, 2018. P. 2003–2037.
 23. 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.
 24. *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. (Appendix to BEIR-VII.)
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncq141>
 25. ICRP Publication 99. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. *Annals of the ICRP* / Ed. J. Valentin. Amsterdam – New-York: Elsevier, 2006. 147 p.
 26. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP* / Ed. J. Valentin. Amsterdam – New York: Elsevier, 2007. 329 p.
 27. 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.
 28. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. New York: United Nations, 2008. P. 17–322.
 29. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Uncertainties in risk estimates for radiation-induced cancer. New York, 2014. 219 p.
 30. *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. [*Kotero A.N., Wainson A.A.* Health effects of low Let radiation for various dose ranges // *Medit. Radiologi-ya. Radiat. Bezopasnost* ('Medical Radiology and Radiation Safety', Moscow). 2015. V. 60. № 3. P. 5–31. (In Russ. Engl. abstr.)]
 31. *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. [*Kotero 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. P. 17–31. (In Russ. Engl. abstr.)]
 32. *Кокунин В.А.* Статистическая обработка данных при малом числе опытов // *Укр. биохим. журн.* 1975. Т. 47. № 6. С. 776–790. [*Kokunin V.A.* Statistical processing of data from a small number of experiments //

- Ukr. Biokhim. Zh. ("Ukrainian Journal of Biochemistry", Kiev). 1975. V. 47. № 6. P. 776–791. (In Russ.)]
33. Руди Д.Ю., Попова М.В., Петров С.И. Грубая погрешность и критерии их исключения // Сб. докл. 5-й междунар. науч.-практ. конф. в рамках специализир. форума 'Expo Build Russia' "Эффективное и качественное снабжение и использование электроэнергии". (Екатеринбург, 14 апреля 2016 г.). Екатеринбург: Изд-во УМЦ УПИ, 2016. С. 179–181. [Rudi D.Yu., Popova M.V., Petrov S.I. Gross error and criteria for their exclusion // Reports of 5th international scientific and practical conference within the framework of the specialized forum 'Expo Build Russia' "Efficient and high-quality supply and use of electricity". (Yekaterinburg, April 14, 2016). Yekaterinburg: Publ. house of UMC UPI, 2016. P. 179–181. (In Russ.)] https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/40261/1/eksie_2016_49.pdf (access data 10.12.2021)
 34. Ahn Y.S., Park R.M., Koh D.H. Cancer admission and mortality in workers exposed to ionizing radiation in Korea // J. Occup. Environ. Med. 2008. V. 50. № 7. P. 791–803. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e318167751>
 35. Beral V., Fraser P., Carpenter L. et al. Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951–1982 // Br. Med. J. 1988. V. 297. № 6651. P. 757–770. <https://doi.org/10.1136/oem.2003.012443>
 36. 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>
 37. Bouet S., Davesne E., Samson E. et al. Analysis of the association between ionizing radiation and mortality in uranium workers from five plants involved in the nuclear fuel production cycle in France // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2019. V. 92. № 2. P. 249–262. <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1375-7>
 38. Rodriguez Artalejo F., Castano Lara S. et al. Occupational exposure to ionising radiation and mortality among workers of the former Spanish Nuclear Energy Board // Occup. Environ. Med. 1997. V. 54. № 3. P. 202–208. <https://doi.org/10.1136/oem.54.3.202>
 39. Ritz B., Morgenstern H., Froines J., Young B.B. Effects of exposure to external ionizing radiation on cancer mortality in nuclear workers monitored for radiation at Rocketdyne/Atomics International // Am. J. Ind. Med. 1999. V. 35. № 1. P. 21–31. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0274\(199901\)35:1<21::aid-ajim4>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199901)35:1<21::aid-ajim4>3.0.co;2-x)
 40. Akiba S., Mizuno S. The third analysis of cancer mortality among Japanese nuclear workers, 1991–2002: estimation of excess relative risk per radiation dose // J. Radiol. Prot. 2012. V. 32. № 1. P. 73–83. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/32/1/73>
 41. Zablotska L.B., Lane R.S., Thompson P.A. A reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear workers (1956–1994) based on revised exposure and cohort data // Br. J. Cancer. 2014. V. 110. № 1. P. 214–223. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.592>
 42. Kudo Sh., Yoshimoto K., Furuta H. et al. Occupational radiation exposure and leukemia mortality among nuclear workers in Japan: J-EPISODE, 1991–2010 // Jpn. J. Health Phys. 2018. V. 53. № 3. P. 146–153. <https://doi.org/10.5453/jhps.53.146>
 43. Gribbin M.A., Weeks J.L., Howe G.R. Cancer mortality (1956–1985) among male employees of Atomic Energy of Canada Limited with respect to occupational exposure to external low-linear-energy-transfer ionizing radiation // Radiat. Res. 1993. V. 133. № 3. P. 375–380. <https://doi.org/10.2307/3578225>
 44. Thierry-Chef I., Richardson D.B., Daniels R.D. et al. Dose estimation for a study of nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States of America: methods for the International Nuclear Workers Study (INWORKS) // Radiat. Res. 2015. V. 183. № 6. P. 632–642. <https://doi.org/10.1667/RR14006.1>
 45. 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>
 46. Metz-Flamant C., Samson E., Caer-Lorho S. et al. Leukemia risk associated with chronic external exposure to ionizing radiation in a French cohort of nuclear workers // Radiat. Res. 2012. V. 178. № 5. P. 489–498. <https://doi.org/10.1667/RR2822.1>
 47. Fraser P.L., Carpenter N., Maconochie C. et al. Cancer mortality and morbidity in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–86 // Br. J. Cancer. 1993. V. 67. № 3. P. 615–624. <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.113>
 48. 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>
 49. Gillies M., Haylock R. The cancer mortality and incidence experience of workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // J. Radiol. Prot. 2014. V. 34. № 3. P. 595–623. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/34/3/595>
 50. Gilbert E.S., Omohundro E., Buchanna J., Holter N. Mortality of workers at the Hanford site: 1945–1986 // Health Phys. 1993. V. 64. № 6. P. 577–590. <https://doi.org/10.1097/00004032-199306000-00001>
 51. Howe G.R., Zablotska L.B., Fix J.J. et al. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers following chronic low-dose exposure to ionizing radiation // Radiat. Res. 2004. V. 162. № 5. P. 517–526. <https://doi.org/10.1667/rr3258>
 52. Sont W.N., Zielinski J.M., Ashmore J.P. et al. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada // Am. J. Epidemiol. 2001. V. 153. № 4. P. 309–318. <https://doi.org/10.1093/aje/153.4.309>
 53. Gilbert E.S., Fix J.J. Accounting for bias in dose estimates in analyses of data from nuclear worker mortality studies // Health Phys. 1995. V. 68. № 5. P. 650–660. <https://doi.org/10.1097/00004032-199505000-00004>

54. *Sponsler R., Cameron J.R.* Nuclear shipyard worker study (1980–1988): a large cohort exposed to low-dose-rate gamma radiation // *Int. J. Low Radiat.* 2005. V. 1. № 4. P. 463–478.
55. *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 // *J. Epidemiol.* 1998. V. 148. № 6. P. 564–574. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009682>
56. *Wiggs L.D., Cox-DeVore C.A., Wilkinson G.S., Reyes M.* Mortality among workers exposed to external ionizing radiation at a nuclear facility in Ohio // *J. Occup. Med.* 1991. V. 33. № 5. P. 632–637.
57. *Muirhead C.R., Goodill A.A., Haylock R.G. et al.* Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers // *J. Radiol. Prot.* 1999. V. 19. № 1. P. 3–26. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/19/1/002>
58. *Hammer G.P., Fehringer F., Seitz G. et al.* Exposure and mortality in a cohort of German nuclear power workers // *Radiat. Environ. Biophys.* 2008. V. 47. № 1. P. 95–99. <https://doi.org/10.1007/s00411-007-0134-z>
59. *Carpenter L., Higgins C., Douglas A. et al.* Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946–1988 // *Radiat. Res.* 1994. V. 138. № 2. P. 224–238. <https://doi.org/10.2307/3578592>
60. *Cragle D.L., McLain R.W., Qualters J.R. et al.* Mortality among workers at a nuclear fuels production facility // *Am. J. Ind. Med.* 1988. V. 14. № 4. P. 379–401. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700140404>
61. *Aneva N., Zaharieva E., Katsarska O. et al.* Inflammatory profile dysregulation in nuclear workers occupationally exposed to low-dose gamma radiation // *J. Radiat. Res.* 2019. V. 60. № 6. P. 768–779. <https://doi.org/10.1093/jrr/trz059>
62. *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>
63. *Azizova T.V., Hamada N., Bragin E.V. et al.* Risk of cataract removal surgery in Mayak PA workers occupationally exposed to ionizing radiation over prolonged periods // *Radiat. Environ. Biophys.* 2019. V. 58. № 2. P. 139–149. <https://doi.org/10.1007/s00411-019-00787-0>
64. *Rogel A., Carre N., Amoros E. et al.* Mortality of workers exposed to ionizing radiation at the French National Electricity Company // *Am. J. Ind. Med.* 2005. V. 47. № 1. P. 72–82. <https://doi.org/10.1002/ajim.20113>
65. *Ivanov V.K., Ilyn L.A., Tsyb A.F. et al.* About assessment of potential risk in the nuclear industry using an example of the Leningrad NPP // *Radiation&Risk (Obninsk)*. 2004. (Special issue). P. 18–26.
66. *Окладникова Н.Д., Скотт Б.Р., Токарская З.Б. и др.* Уровень нестабильных и стабильных аберраций при инкорпорации нетранспортабельных соединений плутония-239 // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2005. Т. 50. № 6. С. 23–32. [*Okladnikova N.D., Scott B.R., Tokarskaya Z.B. et al.* Evaluation of genome stability at incorporation of non-transportable compounds of ^{239}Pu // *Medits. Radiologiya. Radiat. Bezopasnost* ('Medical Radiology and Radiation Safety', Moscow). 2005. V. 50. № 6. P. 23–32. (In Russ. Engl. abstr.)]
67. *Туков А.Р.* Сбор ретроспективных данных о случаях онкологических заболеваний, наполнение БД медицинского раздела регистра и анализ данных о частоте заболеваний различной нозологии среди персонала Курской АЭС с начала работы станции до 2004 г. Разработка методики прогнозирования и оценки радиационных рисков онкологических заболеваний при пролонгированном облучении и программного обеспечения по реализации методики. Отчет по теме “Создание медико-дозиметрического регистра персонала Курской АЭС (МДР Курской АЭС)”. ГНЦ – Институт биофизики Минздрава РФ. М.: 2005. 17 с. [*Tukov A.R.* Collecting retrospective data on cases of oncological diseases, filling out the database of the medical section of the register and analyzing data on the incidence of diseases of various nosologies among the personnel of the Kursk NPP from the start of operation of the station until 2004. Development of a methodology for predicting and assessing radiation risks of oncological diseases with prolonged exposure and software for implementation techniques. Report on the topic ‘Creation of a medical and dosimetric register of the Kursk NPP personnel (MDR of the Kursk NPP)’. State Scientific Center – Institute of Biophysics; Ministry of Health of the Russian Federation. M.: 2005 17 p. (In Russ.)]
68. *Douglas A.J., Omar R.Z., Smith P.G.* Cancer mortality and morbidity among workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels // *Br. J. Cancer.* 1994. V. 70. № 6. P. 1232–1243. <https://doi.org/10.1038/bjc.1994.479>
69. *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. [*Kotero A.N.* From very low to very large doses of radiation: new data on ranges definitions and its experimental and epidemiological basing // *Medits. Radiologiya. Radiat. Bezopasnost* ('Medical Radiology and Radiation Safety', Moscow). 2013. V. 58. № 2. P. 5–21. (In Russ. Engl. abstr.)]
70. *Clifton D.K., Bremner W.J.* The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse // *J. Androl.* 1983. V. 4. № 6. P. 387–392. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.1983.tb00765.x>
71. *Pasqualotto F.F., Agarwal A.* Radiation effects on spermatogenesis // *Fertility Preservation in Male Cancer Patients* / Eds J.P. Mulhall, L.D. Applegarth, R.D. Oates and P.N. Schlegel. Published by Cambridge University Press. C. Cambridge University Press, 2013. P. 104–109. https://www.clevelandclinic.org/ReproductiveResearch-Center/docs/publications/88_Pasqualotto_and_Agarwal_Radiation_effects_on_spermatogenesis.pdf (address data 10.12.2021)

72. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных – М.: Высш. школа, 2004. 549 с. [Yarmonenko S.P., Wainson A.A. Radiobiology of Humans and Animals. Moscow, Visshaya Shkola, 2004. 549 p. (In Russ.)]
73. Larsson E., Meerkhan S.A., Strand S.E., Jonsson B.A. A small-scale anatomic model for testicular radiation dosimetry for radionuclides localized in the human testes // J. Nucl. Med. 2012. V. 53. № 1. P. 72–81. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.095133>
74. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the Radiologist. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 576 p.
75. Ainsbury E.A., Bouffler S.D., Dorr W. et al. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies // Radiat. Res. 2009. V. 172. № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1667/RR1688.1>
76. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. New York: United Nations, 2015. 86 p.
77. Mrena S., Kivela T., Kurttio P., Auvinen A. Lens opacities among physicians occupationally exposed to ionizing radiation – a pilot study in Finland // Scand. J. Work Environ. Health. 2011. V. 37. № 3. P. 237–243. <https://doi.org/10.2307/41151548>
78. Rajabi A.B., Noohi F., Hashemi H. et al. Ionizing radiation-induced cataract in interventional cardiology staff // Res. Cardiovasc. Med. 2015. V. 4. № 1. Article e25148. <https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.25148>
79. Auvinen A., Kivela T., Heinavaara S., Mrena S. Eye lens opacities among physicians occupationally exposed to ionizing radiation // Ann. Occup. Hyg. 2015. V. 59. № 7. P. 945–948. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mev022>
80. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks // Radiat. Res. 2007. V. 167. № 4. P. 396–416. <https://doi.org/10.1667/RR0553.1>
81. Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. 576 с. [Carcinogenesis / Ed. D.G. Zaridze. Moscow: Meditsine, 2004. 576 p. (In Russ.)]
82. Handbook of Epidemiology / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. 2nd ed. New York; Heidelberg; Dordrecht; London: Springer, 2014. 2498 p.
83. Bhopal R.S. Concepts of Epidemiology: Integrated the Ideas, Theories, Principles and Methods of Epidemiology. 3rd ed. Oxford: University Press, 2016. 442 p.
84. 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
85. Andersson M., Engholm G., Ennow K. et al. Cancer risk among staff at two radiotherapy departments in Denmark // Br. J. Radiol. 1991. V. 64. № 761. P. 455–460. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-64-761-455>
86. Boice J.D. Jr., Mandel J.S., Doody M.M. et al. A health survey of radiologic technologists // Cancer. 1992. V. 69. № 2. P. 586–598. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920115\)69:2<586::aid-cncr2820690251>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920115)69:2<586::aid-cncr2820690251>3.0.co;2-3)
87. Simon S.L., Weinstock R.M., Doody M.M. et al. Estimating historical radiation doses to a cohort of U.S. radiologic technologists // Radiat. Res. 2006. V. 166. № 1. Pt. 2. P. 174–192. <https://doi.org/10.1667/RR3433.1>
88. 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>
89. Wang Z.Q., Li B.X., Gao Z.W. et al. Epidemiological findings and requirement for dose reconstruction among medical diagnostic X-ray workers in China // Radiat. Prot. Dosim. 1998. V. 77. № 1/2. P. 119–122. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a032301>
90. Wang J.X., Zhang L.A., Li B.X. et al. Cancer incidence and risk estimation among medical x-ray workers in China, 1950–1995 // Health Phys. 2002. V. 82. № 4. P. 455–466. <https://doi.org/10.1097/00004032-200204000-00004>
91. Wang J.X., Li B.X., Gao Z.W. et al. Cancer risk assessment among medical X-ray workers in China // The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health / Ed. WONUC. Elsevier Science B.V. 2000. P. 483–491.
92. Wang J.X., Zhang L.A., Li B.X. et al. Cancer risk assessment among medical X-ray workers in China // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2001. V. 23. № 1. P. 65–68, 72. (In Chinese.)
93. Sun Z., Inskip P.D., Wang J. et al. Solid cancer incidence among Chinese medical diagnostic X-ray workers, 1950–1995: estimation of radiation-related risks // Int. J. Cancer. 2016. V. 138. № 12. P. 2875–2883. <https://doi.org/10.1002/ijc.30036>
94. Sokolnikov M., Preston D., Gilbert E. et al. Radiation effects on mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone cancer in the Mayak worker cohort: 1948–2008 // PLoS One. 2015. V. 10. № 2. Article e0117784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117784>
95. Park E.S., Moon K., Kim H.N. et al. Radiation exposure and cancer mortality among nuclear power plant workers: a meta-analysis // J. Prev. Med. Public Health. 2010. V. 43. № 2. P. 185–192. (In Korean. English abstract.) <https://doi.org/10.3961/jpmph.2010.43.2.185>
96. Санитарные правила СП 2.6.1.758-99. “Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99)”. [Sanitary rules SP 2.6.1.758-99. ‘Ionizing radiation, radiation safety. Radiation Safety Standards (NRB-99)’. (In Russ.)] <http://base.garant.ru/12119739/> (address data 10.12.2021).

97. Kato K., Sawada S. Medical X-ray doses' contributions to the ionizing radiation exposures of atomic-bomb survivors // *J. Radiat. Res.* 1991. V. 32. (Suppl.). P. 136–153.
https://doi.org/10.1269/jrr.32.supplement_136
98. Туков А.Р., Бирюков А.П., Шафранский И.Л. Безопасна ли радиационная безопасность? // *Радиация и риск.* 2018. Т. 27. № 2. С. 7–19. [Tukov A.R., Birukov A.P., Shafransky I.L. Radiation safety – Is it safe? // *Radiatsiya i risk (Radiation and Risk; Obninsk).* 2018. V. 27. № 2. P. 7–19. (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-2-7-19>
99. Заключение РНКРЗ от 3 июля 2017 г. Conclusions of Russian National Commission on Radiation Safety of July 3, 2017. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/zaklyuchenie-rnkrz-po-dokladu-a-r-tukova-radiatsionnaya-epidemiologiya-i-radiatsionnaya-bezopasnost> (address data 10.12.2021)

Average Accumulated Radiation Doses for World Nuclear Workers: Low Doses, Low Effects. Comparison with Doses for Medical Radiologists

A. N. Koterov^{a,#}, A. R. Tukov^a, L. N. Ushenkova^a, M. V. Kalinina^a, and A. P. Biryukov^a

^a*A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia*

[#]*E-mail: govori1ga@inbox.ru*

A synthetic study was carried out to assess the average external exposure dose accumulated over the entire period of employment by nuclear workers as a world professional category (1946–2010). For a sample of 63 variants (18 countries; cohorts of various nuclear installations, including international groups), the average (mean) and median doses were 31.1 mSv and 24.0 mSv, respectively. After processing the sample for outliers (up to 52 variants), the values decreased to 21.7 mSv and 20.7 mSv. Whatever values are taken into account, they are below the limit of low doses radiation with low LET (up to 0.1 Gy/Sv) and, on average for group, should not lead to any tissue (deterministic) effects. Estimation of cancer mortality rate at the doses received in terms of excess relative risk (ERR) per 1 Gy (based, for example, on the value for a pooled cohort of 15 countries; Cardis E. et al., 2005) gave values that cannot be detected against the background of carcinogenic effects of non-radiation factors, confounders and biases. Thus, the expected increase in the number of deaths from cancer over 10 years was only 0.036–0.06% of the size of the study group. The obtained values of the average doses for nuclear workers were compared with those for medical radiologists (combined values for studies from seven countries; mainly 1950s and up to 2000), which amounted to 62.9 mSv and 61.9 mSv for the mean and median, respectively. The average dose received for medical radiologists is thus 2–3 times higher than that for nuclear workers. Although the contribution of incorporated radionuclides to the radiation dose for the second group was not considered, the discovered fact can have an effect to the formation of a relatively favorable image of employment in the nuclear power industry.

Keywords: nuclear workers, average radiation doses, health effects, medical radiologists

УДК 632.95.02:575.2:577.3:579.842.11

ГЕНОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ РАДИОМИМЕТИКА ПАРАКВАТА НА БАКТЕРИИ *Escherichia coli*

© 2022 г. Э. А. Мачигов¹, Е. В. Игонина¹, Д. А. Свиридова¹, А. В. Рубанович¹, С. К. Абилев^{1,2,*}¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: abilev@vigg.ru

Поступила в редакцию 08.11.2021 г.

После доработки 10.02.2022 г.

Принята к публикации 02.03.2022 г.

Паракват в концентрации 0.01 моль/л вызывал интенсивную люминесценцию биосенсоров *E. coli* pSoxS-lux и *E. coli* pKatG-lux, что указывает на образование в клетках бактерий, соответственно, супероксид анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$) и пероксид водорода (H_2O_2). В концентрации параквата 0.1 моль/л наблюдалось падение интенсивности люминесценции, биосенсоров, которое было связано со снижением выживаемости бактерий с 4×10^7 в контроле до 1×10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ) в опыте. В результате пересчета показателя интенсивности люминесценции на 1000 КОЕ было показано резкое усиление экспрессии гена супероксиддисмутазы с 0.13 в контроле до 4.36 и 119 условных единиц в концентрациях параквата 0.01 и 0.1 моль/л соответственно. Антиоксиданты глутатион и N-ацетилцистеин снижали концентрацию генерированных паракватом свободных радикалов в клетках и повышали выживаемость бактерий. Методом гель-электрофореза выявлена ДНК-повреждающая способность параквата в концентрации 0.1 моль/л, которая снижалась антиоксидантами.

Ключевые слова: паракват, супероксид анион-радикал, пероксид водорода, биосенсоры, *Escherichia coli*, антиоксиданты, выживаемость бактерий, фрагментация ДНК, электрофорез

DOI: 10.31857/S0869803122030055

Паракват (1,1-диметил-4,4-дипиридил дихлорид) является гербицидом неспецифического действия, широко используемым в мире [1, 2]. По химическому строению паракват относится к производным виологена и впервые был синтезирован в 1882 г., а в 1961 г. компания Syngenta стала выпускать его в качестве гербицида для сельского хозяйства. На сегодня в 120 странах паракват является одним из самых широко применяемых гербицидов в мире наряду с глифосатом. Паракват запрещен к использованию в США, в европейских странах и в России. Он также применяется в экспериментальных целях при моделировании окислительного стресса у живых организмов.

Главной причиной токсичности параквата для человека и животных является его цикличное восстановление/окисление, в результате которого в клетке образуется супероксид анион-радикал, реакционная способность которого не очень велика. Однако в результате метаболизма супероксида в клетке образуются пероксид водорода и гидроксильный радикал OH^{\cdot} , обладающие высокой реакционной способностью. Последний вносит основной вклад в генотоксичность и ци-

тотоксичность параквата. В этой связи паракват можно отнести к химическим радиомиметикам.

Паракват проявляет высокую токсичность при попадании в организм человека и животных. Так, LD_{50} параквата для взрослого самца крысы составляет 57 мг/кг при пероральном поступлении. Паракват накапливается в тканях, особенно в легких, и способен попадать в организм перорально, респираторно и кожным путем [1–4]. Вызывает нарушение цепи переноса электронов в митохондриях [5], что приводит к обширному повреждению митохондрий и токсичности для клеток [5–7]. Первым осложнением может стать отек, за которым наступает стадия фиброза легочной ткани [2, 4]. При попадании в почки вызывает острую почечную недостаточность [8–10]. Описаны случаи токсического миокардита, вызванного отравлением паракватом [2, 3, 11]. Паракват способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и поражать нервную систему, особенно дофаминергические нейроны [12]. Паракват может проникать через плаценту, накапливаясь в концентрации, шестикратно превышающей таковую в организме матери. Плод хуже переносит воздей-

ствии параквата на более поздних стадиях беременности, особенно после 30-й недели, когда он подвергается интоксикации, что ведет к летальному исходу [1, 2, 9].

Цитотоксические эффекты параквата в животных организмах обеспечиваются окислительно-восстановительными реакциями, включающими перенос электрона на НАДФ, образованием НАДФН и свободных радикалов. Катализируют эти реакции микросомальные редуктазы цитохрома P450 [1, 2]. Одним из образующихся окислительных соединений является также пероксид водорода. Он отвечает за перекисное окисление мембранных липидов клеток [1, 2, 8]. Супероксид-анион и перекись водорода вступают в катализируемую железом реакцию Габера–Вейса, с образованием гидроксильного радикала и молекулярного кислорода. В целом механизм токсичности параквата основан на цикле окисления и восстановления с участием фермента супероксиддисмутазы, метаболизирующим супероксид-анион [5, 13, 14].

Эпидемиологические исследования показали, что паракват увеличивает частоту некоторых видов рака кожи, таких как рак губ, рак полового члена, немеланомный рак кожи, меланома кожи и плоскоклеточный рак кожи [6, 15, 16]. Слабая потенциальная мутагенная и генотоксическая активность параквата была показана в клеточных культурах *in vitro*. Он значительно увеличивал частоту хромосомных aberrаций, микроядер, сестринских хроматидных обменов и разрывов цепей ДНК в культурах лимфоцитов периферической крови человека [13, 17] и трансформированных клеточных линиях человека (HeLa и Her G2) [18]. Паракват также индуцировал хромосомные aberrации, повреждения ДНК и мутации в клеточных линиях рака легких человека [19] и клетках китайского хомяка V79 [7, 20]. В некоторых модельных исследованиях на животных было обнаружено, что паракват увеличивает уровень окисленного гуанина (8-OG) в клетках различных органов крыс [21], хромосомные aberrации в клетках костного мозга мыши [22], аномалии формы сперматозоидов у грызунов [22, 29] и повреждения ДНК в эритроцитах головастика [24]. Метаболиты параквата в клетке вызывают окисление гуанина, и образовавшийся 8-оксогуанин (8-OG) в результате репликации приводит к замене GC в AT [21, 25]. Однако есть исследования, в которых не удалось обнаружить увеличение частоты мутаций гена HPRT (гипоксантин фосфорибозил-трансферазы) в клетках китайского хомяка V79 [7] и повышение уровня 8-OG в органах крыс даже при токсических дозах параквата [25].

В почве паракват может медленно разлагаться некоторыми видами микроорганизмов со скоростью 5% в год [2]. Изучение мутагенной активности

параквата для микроорганизмов является актуальной задачей в связи с возможностью появления новых мутантных почвенных микроорганизмов при накоплении этого гербицида в почве. Паракват проявлял мутагенную активность в тесте Эймса на тест-штаммах *S. typhimurium* [26] и увеличил частоту мутаций устойчивости к стрептомицину и прототрофности по аргинину у *E. coli* в аэробных условиях [27], а также индуцировал устойчивость к 8-азагуанину и вызывал летальные рецессивные повреждения ДНК у *Aspergillus nidulans* [28]. Имеются противоречивые данные о способности параквата индуцировать SOS-ответ в клетках *E. coli* [26, 29].

Целью настоящей работы является изучение механизма токсического и генотоксического действия параквата на бактерии с помощью lux-биосенсора *E. coli* и влияния антиоксидантов N-ацетилцистеина и глутатиона на его ДНК-повреждающую активность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Химические соединения. Все использованные химические вещества были аналитической чистоты. Паракват (метилвиологен) был приобретен у фирмы “Sigma Aldrich”, N-ацетилцистеин (ACC) приобрели у компании “Serva” (Германия), глутатион восстановленный (GSH) был получен из фирмы “AppliChemGmbH” (Германия). Все необходимые разведения веществ готовили *ex tempore*.

Штаммы lux-биосенсоров. В работе использовали два вида lux-биосенсоров, полученных на основе штамма *E. coli* K12: MG1655 (pSoxS-lux) и MG1655 (pKatG-lux). Lux-биосенсоры, используемые в работе, получены путем трансформации в бактерии *E. coli* K12 MG1655 биосенсорных плазмид, которые содержат промоторы гена супероксиддисмутазы *soxS* и гена каталазы *katG*, соединенную с lux-опероном *Photobacterium luminescens*, люминесцирующего прокариотического организма. Далее в тексте биосенсор с промотором гена *soxS* будет обозначаться как pSoxS-lux, а биосенсор с промотором гена *katG* – как pKatG-lux.

Механизм работы биосенсора следующий. Ген супероксиддисмутазы изначально находится в состоянии с заблокированным промотором. Супероксид-анион, при образовании в клетке бактерий, реагирует с белком SoxR, который вследствие этого разблокирует промотор, в результате чего lux-оперон транскрибируется и биосенсор pSoxS-lux люминесцирует [29, 30]. Подобным же образом выглядит механизм действия биосенсора pKatG-lux. Пероксид водорода, при появлении в клетке, в результате реакции с белком-активатором приводит к разблокировке промотора, в результате чего lux-оперон транскрибируется и био-

сенсор pKatG-lux люминесцирует. Данная методика позволяет детектировать увеличение в клетке концентрации перекиси водорода в случае люминесцентного ответа pKatG-lux и концентрации супероксид-аниона в случае люминесцентного ответа pSoxS-lux. Биосенсоры предоставлены Г.Б. Завильгельским и И.В. Мануховым (ГосНИИгенетика, Москва).

Условия культивирования биосенсоров. Инкубация и хранение бактериальных культур осуществлялись с помощью сред LB (Луриа–Бертрани), жидких и твердых, с добавлением агара. Среды содержали ампициллин в концентрации 100 мкг/мл. опыты проводились на жидких культурах биосенсоров pKatG-lux и pSoxS-lux, после 12-часовой инкубации при 37°C.

Детекция люминесцентного ответа биосенсоров. Культуры биосенсоров pKatG-lux и pSoxS-lux, инкубированные в течение 12 ч, разбавляли в свежей жидкой среде LB, доводя содержание бактерий до концентрации 10^7 кл/мл, и инкубировали при 37°C в течение 120 мин с аэрацией, до достижения ранней экспоненциальной фазы. Далее культуры переносили в 96-луночный планшет по 160 мкл в каждую лунку. Ряд контрольного образца заполнялся дистиллированной водой по 40 мкл в лунку, следующие же ряды лунок заполнялись по 20 мкл воды в каждую лунку и по 20 мкл различных разведений параквата. При рассмотрении влияния антиоксидантов на действие параквата вместо дистиллированной воды добавляли по 20 мкл в лунку раствора ацетилцистеина или восстановленного глутатиона. Далее культуры в заполненных планшетах культивировали течение 1.5 ч при 37°C в. Затем измеряли люминесцентный ответ с помощью люминометра – микропланшетного ридера “StatFax 4400, Awareness Technology Inc.” (США), где за единицу измерения для люминесцентного ответа принимали условные единицы светового потока (RLU). Вышеперечисленные опыты проводились минимум по 3 раза с восемью повторениями в каждом.

Определение выживаемости бактерий Escherichia coli. Для определения влияния исследуемых веществ на выживаемость биосенсоров культуры биосенсоров pKatG-lux и pSoxS-lux, инкубированные в течение 12 ч, разбавляли в свежей жидкой среде LB, доводя содержание бактерий приблизительно до концентрации 10^7 кл/мл. Затем инкубировали при 37°C в течение 120 мин с аэрацией до достижения ранней экспоненциальной фазы. По 200 мкл различных разведений параквата добавляли в 2 мл бактериальной жидкой культуры. В опытах с использованием антиоксидантов добавляли по 100 мкл различных разведений ацетилцистеина и глутатиона. Далее обработанную паракватом и антиоксидантами культуру биосенсоров культивировали при 37°C в течение

1.5 ч. Затем инкубированную культуру биосенсоров пошагово разбавляли в физиологическом изотоническом растворе в 10^5 раз, и сеяли по 100 мкл из разных разбавлений на чашки Петри с твердой средой LB. После 20 ч выращивания при 37°C подсчитывали число колониеобразующих единиц (КОЕ), которое соответствует числу колоний.

Определение разрывов ДНК методом гель-электрофореза. Ночные культуры биосенсоров pKatG-lux и pSoxS-lux, инкубированные в течение 12 ч, разбавляли в свежей жидкой среде LB, доводя содержание бактерий приблизительно до концентрации 10^7 кл/мл. Затем инкубировали при 37°C в течение 120 мин с аэрацией до достижения ранней экспоненциальной фазы. Далее по 1 мл различных разведений параквата и по 1 мл раствора глутатиона или ацетилцистеина добавляли в 8 мл бактериальной культуры.

Затем культивировали бактерии с добавленными веществами в течение 1.5 ч при 37°C и после центрифугирования отмывали изотоническим физиологическим раствором. После очередного центрифугирования и слива супернатанта растворяли осадок пипетированием в 350 мкл лизирующего раствора (0.1 ммоль/л ЭДТА, 0.5 моль/л NaOH, 0.05% SDS). Далее выдерживали в лизирующем растворе в течение 1.5 ч при 37°C. Затем 35 мкл лизированной бактериальной культуры добавляли в лунки агарозной пластины с содержанием агарозы в геле, равным 1%, и содержанием бромида этидия 10 мкл/100 мл. Маркерную ДНК помещали в первую лунку в объеме 5 мкл. Далее агарозную гелевую пластину устанавливали в ванночке для электрофореза, наполненной буфером TBE. Электрофорез проводили в течение 1.5 ч при 100 В. На последнем этапе с помощью трансиллюминатора “Vilber Lourmat serial N 10 102939” (Франция) осуществляли визуализацию результата посредством флуоресценции штрихов ДНК под действием УФ-излучения и фотографировали.

Статистическая обработка. Полученные в ходе опытов данные были подвергнуты статистической обработке с вычислением среднего значения показателя и его ошибки. Значимость различий средних значений вычисляли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для вывода о статистической значимости различий полученных данных считали достаточной вероятность ошибки $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения люминесценции биосенсоров pKatG-lux и pSoxS-lux в ответ на действие параквата в концентрациях от 10^{-6} до 10^{-1} моль/л в течение 90 мин приведены на рис. 1. Из представленных данных следует, что паракват генери-

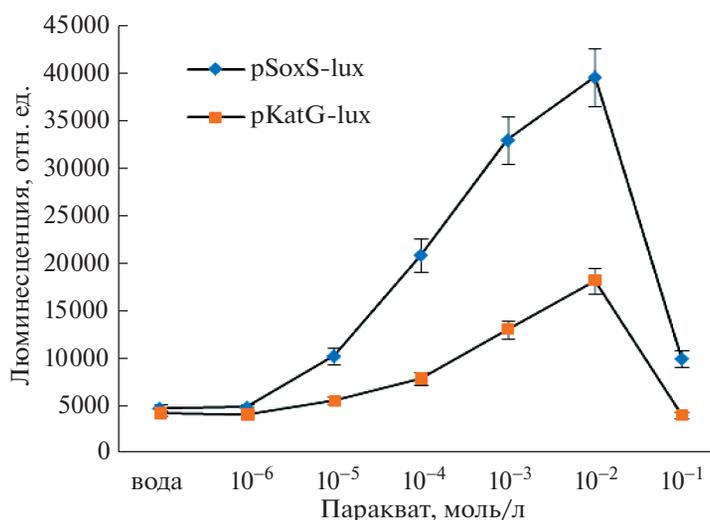


Рис. 1. Зависимость люминесценции биосенсоров pKatG-lux и pSoxS-lux от концентрации параквата.

Fig. 1. Dependence of the luminescence of the pKatG-lux and pSoxS-lux biosensors on the paraquat concentration.

рует в клетках *E. coli* супероксид анион-радикал и пероксид водорода, регистрируемые по свечению биосенсоров pSoxS-lux и pKatG-lux соответственно. Максимальная индукция люминесценции у биосенсоров наблюдалась в концентрации параквата 10^{-2} моль/л. Тогда как в концентрации параквата 10^{-1} моль/л регистрировали снижение свечения биосенсоров, которое может быть связано с его токсичностью в результате индуцированного им окислительного стресса в бактериальных клетках.

Для определения связи интенсивности люминесцентного ответа с количеством жизнеспособных бактерий была проведена серия экспериментов по одновременному изучению люминесценции и выживаемости бактерий биосенсора pSoxS-lux непосредственно в культивируемой суспензии в ячейках планшета. Через 90 мин инкубации бактерий с паракватом в концентрациях 10^{-2} и 10^{-1} моль/л снимали данные по люминесцентному ответу. Затем аликвоту бактерий 0.1 мл из ячеек поэтапно разбавляли в 0.9%-ном растворе хлорида натрия и с

каждого разведения высевали по 0.1 мл на чашки Петри с питательной средой LB. После 20 ч инкубации чашек при 37°C подсчитывали количество выросших колоний. Для вычисления количества жизнеспособных бактерий (КОЕ – колониеобразующих единиц) в ячейках число колоний умножали на 2 (в лунке 0.2 мл суспензии бактерий), затем на степень разведения. Для определения интенсивности люминесценции биосенсора pSoxS-lux в пересчете на 1000 жизнеспособных клеток (КОЕ) был проведен следующий расчет. Показатель интенсивности люминесцентного ответа биосенсора при определенной концентрации параквата делили на число КОЕ в лунке при этой концентрации и умножали на 1000. Полученные результаты приведены табл. 1.

Число жизнеспособных бактерий в лунках контрольного варианта составило в среднем 4×10^7 . В вариантах с паракватом в концентрациях 0.01 и 0.1 моль/л количество жизнеспособных бактерий снижалась в 4 и 400 раз соответственно.

Таблица 1. Зависимость интенсивности люминесцентного ответа и выживаемости клеток биосенсора pSoxS-lux от концентрации параквата

Table 1. Dependence of the intensity of the luminescent response and cell survival of the pSoxS-lux biosensor on the paraquat concentration

Вариант эксперимента	Число КОЕ в лунке *	Люминесценция, в отн. ед.	
		в лунке	на 1000 КОЕ
Контроль (вода)	4×10^7	5286	0.13
Паракват, 0.01 моль/л	1×10^7	43566	4.36
Паракват, 0.1 моль/л	1×10^5	11948	119.48

* Значимость отличий между результатами в вариантах с паракватом и контролем $p < 0.001$.

Таблица 2. Влияние антиоксидантов ACC и GSH в концентрации 0.01 моль/л на жизнеспособность бактерий биосенсора pSoxS-lux, обработанных паракватом (0.01 моль/л и 0.1 моль/л)**Table 2.** Effect of N-acetylcysteine (ACC) and reduced glutathione (GSH) at a concentration of 0.01 mol/L on the viability of bacteria of the pSoxS-lux biosensor treated with paraquat (0.01 mol/l and 0.1 mol/l)

Паракват, моль/л	Число КОЕ в 0.1 мл*		
	Контроль**	GSH 0.01 моль/л	ACC 0.01 моль/л
Контроль (вода)	2×10^7	2×10^7	1.9×10^7
Паракват, 0.01	5.1×10^6	1.9×10^7	1.9×10^7
Паракват, 0.1	5.3×10^4	1.2×10^6	1.0×10^6

*Числа КОЕ показывают количество бактерий в 0.1 мл аликвоты, перенесенной на чашки Петри из разведений 10^{-5} , 10^{-4} и 10^{-3} культуры.**Значимость отличий между результатами в вариантах с паракватом и контролем $p < 0.001$.

В контрольном образце, не обработанном паракватом, люминесценция 1000 клеток составляла 0.13 единиц. Люминесценция 1000 клеток при концентрации параквата 0.01 моль/л более чем в 30 раз превышала контрольную, составляя 4.36 единиц. Концентрация же параквата в 0.1 моль/л вызывала люминесценцию 1000 клеток в 119.48 единиц. Это в 919 раз больше, чем у контрольного образца, и в 27 раза больше, чем у образца с концентрацией параквата 0.01 моль/л. Из этих данных следует, что с увеличением концентрации параквата часть бактерий гибнет, а в клетках жизнеспособных бактерий происходит усиление экспрессии гена супероксиддисмутазы в ответ на увеличение концентрации супероксид анион-радикала, генерируемого паракватом.

Было проведено изучение влияния антиоксидантов N-ацетилцистеина (ACC) и восстановленного глутатиона (GSH) на интенсивность люминесценции биосенсоров pKatG-lux и pSoxS-lux, индуцированной паракватом в концентрациях 0.01 и 0.1 моль/л. Результаты приведены на рис. 2 и 3. На всех графиках в качестве ошибки указано SE. Над столбиками указаны p -значения при сравнении с вариантом без антиоксиданта (контроль). Антиоксиданты снижали интенсивность люминесценции обоих биосенсоров, индуцированной паракватом в наиболее эффективной концентрации 0.01 моль/л. В случае токсичной для бактерий концентрации параквата 0.1 моль/л оба антиоксиданта повышали интенсивность люминесценции биосенсоров. Это свидетельствует о том, что снижение уровня люминесцентного ответа биосенсоров на паракват в концентрации 0.01 моль/л обусловлено инактивацией антиоксидантами супероксид-аниона и пероксида водорода. В то же время снижение антиоксидантами окислительного стресса в бактериальных клетках приводит к увеличению их выживаемости при высокой концентрации параквата, что и является причиной увеличения уровня люминесценции.

Таким образом, нивелирование ACC и GSH окислительного стресса в бактериальных клетках

приводит к разнонаправленным результатам: снижению люминесцентного ответа биосенсоров при концентрации параквата 0.01 моль/л и повышению такого же ответа биосенсоров при токсичной концентрации параквата (0.1 моль/л).

В случае биосенсора pSox-lux нами была проведена количественная оценка выживаемости бактерий в вариантах эксперимента: контроль, паракват + ACC и паракват + GSH (табл. 2). Для этого 0.1 мл суспензии бактерий из ячеек разводили до 10^{-5} , 10^{-4} и 10^{-3} и по 0.1 мл из разведений высевали на чашки Петри с питательным агаром. Через 20 ч инкубации подсчитывали число выросших колоний. Для вычисления количества жизнеспособных бактерий (КОЕ – колониеобразующих единиц) в 0.1 мл суспензии умножали на степень разведения. В контроле ACC и GSH не влияли на жизнеспособность бактерий *E. coli* – концентрация бактерий составила 2×10^7 КОЕ. В опыте антиоксидант + паракват в концентрации 0.01 моль/л ACC и GSH увеличивали число КОЕ почти в 4 раза с 5×10^6 до 1.9×10^7 , т.е. до контрольного уровня. В опыте с паракватом в концентрации 0.1 моль/л число КОЕ составило 5.3×10^4 , т.е. выживаемость бактерий была в 100 раз ниже, чем в случае его концентрации 0.01 моль/л. Добавление ACC и GSH в концентрации 0.01 моль/л увеличивало число жизнеспособных бактерий до 1.2×10^6 КОЕ, что почти в 20 раз превышает число КОЕ. При этом ACC и GSH увеличивали число КОЕ в равной степени.

Для выяснения способности параквата индуцировать повреждения в ДНК (разрывы) бактерий биосенсора pSoxS-lux и влияния антиоксидантов на его генотоксичность был использован метод гель-электрофореза. Использовали паракват в концентрации 0.1 моль/л и ACC и GSH в концентрациях 0.01 и 0.001 моль/л. Степень поврежденности ДНК определяли по количеству ДНК,двигающейся в сторону анода в агарозном геле (рис. 4). Паракват показал слабую генотоксичность (дорожка 7). Антиоксиданты в концен-

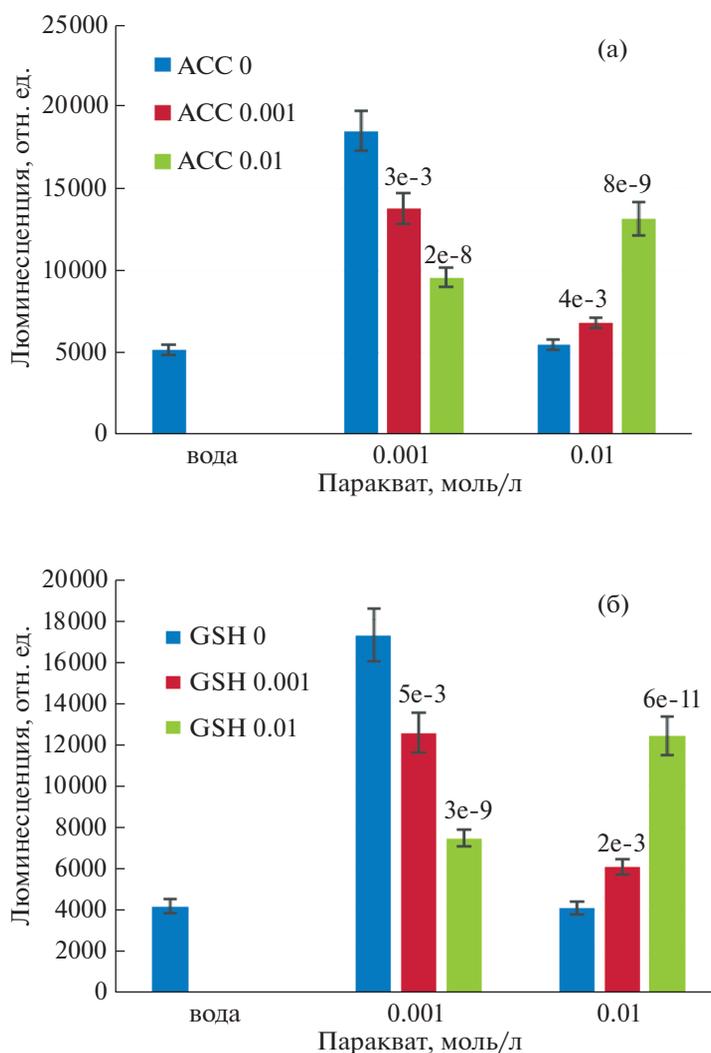


Рис. 2. Влияние N-ацетилцистеина (ACC) (а) и восстановленного глутатиона (GSH) (б) на люминесцентный ответ рKatG-lux на паракват в условных единицах светового потока.

Fig. 2. Effect of N-acetylcysteine (ACC) (a) and reduced glutathione (GSH) (b) on the luminescent response of pKatG-lux to paraquat in arbitrary units of luminous flux.

трации 0.001 моль/л не оказали заметного влияния на степень генотоксичности параквата (дорожки 5 и 6), однако они эффективно снижали фрагментацию ДНК паракватом в концентрации 0.01 моль/л (дорожки 3 и 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повреждение ДНК свободными радикалами может произойти в результате воздействия ионизирующего излучения или химических радиомиметиков. Изучение радиомиметического эффекта параквата на клеточной линии V79 как отдельно, так и в сочетании с воздействием облучения показало, что летальное действие на клетки зависит от его концентрации, и при нетоксичных концентрациях паракват проявляет себя как радиосенсибилизатор до и во время облучения клеток [31].

Среди химических радиомиметиков особое место занимают блеомицин, неокарциностаин и другие цитостатики. Образующие блеомицином свободные радикалы индуцируют двухцепочечные разрывы в ДНК, вызывают хромосомные aberrации в клеточных культурах, из которых от 60 до 70% являются дицентрическими хромосомами [32].

В настоящей работе использовали биосенсоры рSoxS-lux и рKatG-lux, которые несут рекомбинантную плазмиду, содержащую промоторы гена супероксиддисмутазы *soxS* и гена каталазы *katG*, соединенную с lux-опероном *Photobacterium luminescens*. Изначально в бактериальной клетке промоторы генов супероксиддисмутазы и каталазы находятся в заблокированном состоянии. При увеличении концентрации супероксида или перокси-

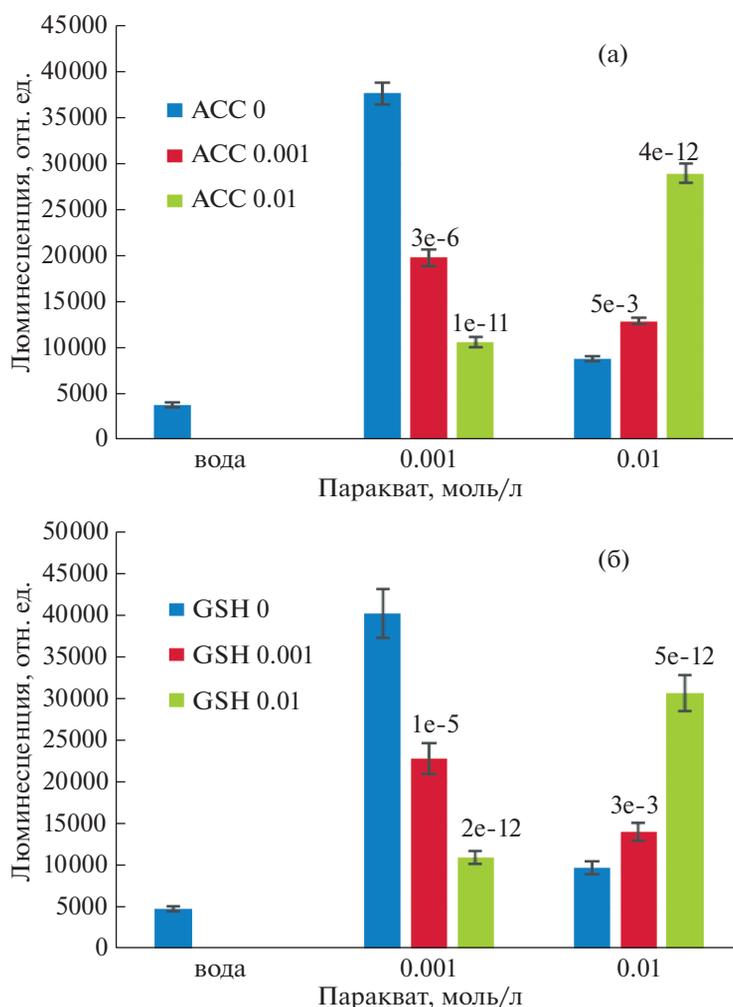


Рис. 3. Влияние N-ацетилцистеина (ACC) (а) и восстановленного глутатиона (GSH) (б) на люминесцентный ответ pKatG-lux на паракват в условных единицах светового потока.

Fig. 3. Effect of N-acetylcysteine (ACC) (a) and reduced glutathione (GSH) (b) on the luminescent response of pSoxS-lux to paraquat in arbitrary units of luminous flux (the concentrations of substances in the wells of the plate are given).

да выше физиологического уровня они вступают в реакцию с соответствующими белками-активаторами и происходит разблокировка промоторов, в результате чего lux-оперон транскрибируется и биосенсоры pSoxS-lux люминесцируют. Таким образом, lux-биосенсоры позволяют детектировать увеличение в клетке концентрации перекиси водорода в случае люминесцентного ответа pKatG-lux и концентрации супероксид-аниона в случае люминесцентного ответа pSoxS-lux.

Изучение зависимости интенсивности люминесцентного ответа и выживаемости клеток биосенсора pSoxS-lux от концентрации параквата показало, что с увеличением концентрации параквата часть бактерий гибнет, а в клетках жизнеспособных бактерий происходит усиление экспрессии гена супероксиддисмутазы. Например, интенсивность люминесценции биосенсора

pSoxS-lux при пересчете на 1000 жизнеспособных бактерий в концентрации параквата 0.1 моль/л составила 119.48 условных единиц, что в 919 раз больше, чем у контрольного образца, и в 27 раз больше, чем у образца, обработанного паракватом в концентрации 0.01 моль/л (табл. 1). Подобный феномен ранее нами был описан при изучении генотоксичности диоксида с помощью биосенсора pColD-lux – высокие концентрации этого препарата приводили к гибели части бактерий, а у выживших бактерий усиливалась интенсивность SOS-репарации ДНК [33].

Антиоксидантная система, включающая супероксиддисмутазу и каталазу, защищает организм от токсического действия избыточных концентраций супероксидного анион-радикала и перекиси водорода. Она в нормальных физиологических условиях поддерживает минимальный

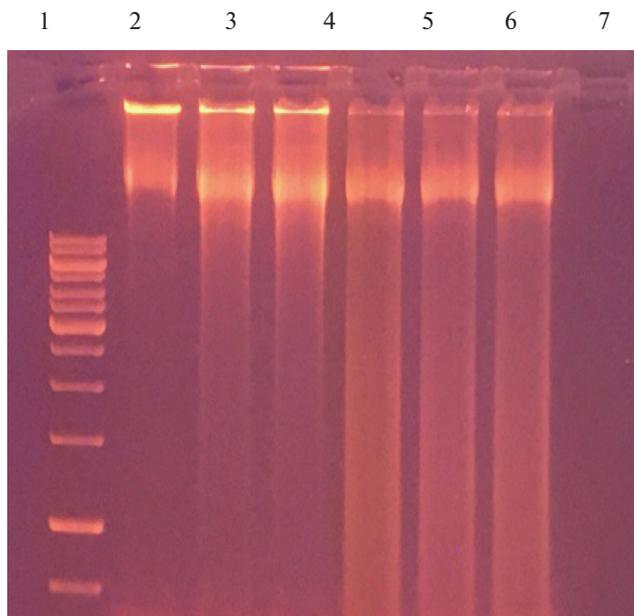


Рис. 4. Влияние АСЦ и GSH на ДНК-повреждающую активность параквата в концентрации 0.1 моль/л в клетках биосенсора pSoxS-lux: 1 – леддер; 2 – контроль (вода); 3 – паракват + АЦЦ 0.01 моль/л; 4 – паракват + GSH 0.01 моль/л; 5 – паракват + АЦЦ 0.001 моль/л; 6 – паракват + GSH 0.001 моль/л; 7 – паракват.

Fig. 4. Effect of N-acetylcysteine (ACC) and reduced glutathione (GSH) on the DNA-damaging activity of paraquat at a concentration of 0.1 mol / L in pSoxS-lux biosensor cells: 1 – ladder; 2 – control (water); 3 – paraquat + ACC 0.01 mol / l; 4 – paraquat + GSH 0.01 mol / l; 5 – paraquat + ACC 0.001 mol / l; 6 – paraquat + GSH 0.001 mol / l; 7 – paraquat.

(<50 мкмоль/л) контролируемый уровень супероксида и пероксида водорода, необходимого для осуществления многих клеточных процессов [34]. В случае увеличения концентраций супероксида и перекиси водорода в клетках выше физиологически необходимого уровня происходит развитие оксидативного стресса, приводящего к цитотоксическим и генотоксическим последствиям.

Антиоксиданты N-ацетилцистеин и восстановленный глутатион снижали интенсивность люминесцентного ответа обоих биосенсоров на паракват концентрации 0.01 моль/л. Это свидетельствует о том, что антиоксиданты снижают внутриклеточную концентрацию супероксида и пероксида водорода, генерированных паракватом в клетке. В случае токсичной концентрации параквата 0.1 моль/л антиоксиданты, наоборот, повышали интенсивность люминесценции биосенсоров. Это указывает на то, что антиоксиданты повышают выживаемость бактерий, что и приводит к увеличению количества люминесцирующих бактерий. Это предположение получило подтверждение, при одновременном определении люминесценции и выживаемости бактерий,

путем учета КОЕ. Например, паракват в концентрации 0.1 моль/л вызывал люминесценцию 1000 клеток биосенсора pSoxS-lux в 919 раз больше, чем у контрольного образца, и в 27 раз больше, чем у образца, с концентрацией параквата 0.01 моль/л (табл. 2).

Гель-электрофорез ДНК, выделенной из клеток биосенсора pSoxS-lux, обработанных паракватом в концентрации 0.1 моль/л, показал, что антиоксиданты в концентрации 0.001 моль/л не снижают степень поврежденности ДНК, тогда как в концентрации 0.01 моль/л снижают ее почти до уровня контрольного образца ДНК (рис. 4). В целом гель-электрофорез ДНК бактерий показал, что паракват является слабым генотоксикантом, вызывающим разрывы ДНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана токсичность параквата для бактерий *E. coli*, его способность генерировать в бактериальной клетке супероксид анион-радикал и пероксид водорода, а также способность повреждать ДНК бактерий. Впервые выявлен феномен усиления экспрессии гена супероксиддисмутазы почти в 1000 раз в клетках жизнеспособных бактерий при токсичной концентрации параквата, приводящей к снижению выживаемости бактерий в 400 раз. Антиоксиданты АСЦ и GSH снижали генотоксические и цитотоксические эффекты параквата, а также интенсивность генерации им оксидативных соединений, таких как супероксид-анион и перекись водорода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Honoré P., Hantson P.H., Fauville J.P.H. et al.* Paraquat poisoning: State of the Art // *Acta Clinica Belgica*. 1994. V. 49. № 5. P. 220–228.
2. Program international sur la Security des Substances chimiques. Critères d'hygiène de l'environnement 39: Paraquat et diquat // *Mondiale de la santé organization*. Geneva. 1986. P. 15–113.
3. *Ponce P., Lobos A.V., Bordalo J., Moreira J.* Treatment of paraquat poisoning. Plasmapheresis vs hemodialysis // *Minutes Med. Port*. 1986. V. 7. № 5–6. P. 193–196.
4. *Wesseling C., Hogstedt C., Picado A., Johansson L.* Unintentional fatal paraquat poisonings among agricultural workers in Costa Rica: report of 15 cases // *Am. J. Industry Med.* 1997. V. 32. № 5. P. 433–441. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0274\(199711\)32:5<433::aid-ajim1>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199711)32:5<433::aid-ajim1>3.0.co;2-t)
5. *Cocheme H.M., Murphy M.P.* Complex I is the major site of mitochondrial superoxide production by paraquat // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 4. P. 1786–1798. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708597200>
6. *Watt M.* Paraquat monograph, Pesticide Action Network Asia and the Pacific. Penang, Malaysia, 2011. P. 27–29.

7. Speit G., Haupter S., Hartmann A. Evaluation of the genotoxic properties of paraquat in V79 Chinese hamster cells // *Mutat. Res.* 1998. V. 412. № 2. P. 187–193. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(97\)00199-x](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(97)00199-x)
8. Lheureux P., Leduc D., Vaubinst R., Askenasi R. Survival in a case of massive paraquat ingestion // *Chest.* 1995. V. 107. № 1. P. 285–289. <https://doi.org/10.1378/CHEST.107.1.285>
9. Molck A.M., Friis C. The cytotoxic effect of paraquat to isolated renal proximal tubular segments from rabbits // *Toxicology.* 1997. V. 122. № 1–2. P. 123–132. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(97\)00088-7](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(97)00088-7)
10. Bairaktari E., Katopodis K., Siamopoulos K.C., Tsolas O. Paraquat-induced renal injury studied by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy of urine // *Clin. Chem.* 1998. V. 44. № 6. P. 1256–1261.
11. Fairshter R.D., Wilson A.F. Paraquat poisoning-manifestations and therapy // *Am. J. Med.* 1975. V. 59. № 6. P. 751–753. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(75\)90459-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(75)90459-3)
12. Brooks A.I., Chadwick C.A., Gelbard H.A., et al. Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused by dopaminergic neuron loss // *Brain Res.* 1999. V. 823. № 1–2. P. 1–10. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)01192-5](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)01192-5)
13. Ribas G., Surralles J., Carbonell E. et al. Genotoxic evaluation of the herbicide paraquat in cultured human lymphocytes // *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 1997. V. 17. № 6. P. 339–347.
14. Zhang W.-H., Yang Y., Lin C.J., Wang Q. Antioxidant attenuation of ROS-involved cytotoxicity induced by paraquat on HL-60 cells // *Health (N. Y.).* 2010. V. 2. № 3. P. 253–261. <https://doi.org/10.4236/health.2010.23036>
15. Jee S.H., Kuo H.W., Su W.P., et al. Photodamage and skin cancer among paraquat workers // *Int. J. Dermatol.* 1995. V. 34. № 7. P. 466–469. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1995.tb00611.x>
16. Wesseling C., van Wendel de Joode B., Ruepert C. et al. Paraquat in developing countries // *Int. J. Occup. Environ. Health.* 2001. V. 7. № 4. P. 275–286. <https://doi.org/10.1179/107735201800339209>
17. Jovtchev G., Gateva S., Stergios M., Kulekova S. Cytotoxic and genotoxic effects of paraquat in *Hordeum vulgare* and human lymphocytes in vitro // *Environ. Toxicol.* 2010. V. 25. № 3. P. 294–303. <https://doi.org/10.1002/tox.20503>
18. Petrovska H., Dusinska M. Oxidative DNA damage in human cells induced by paraquat // *Altern. Lab. Anim.* 1999. V. 27. № 3. P. 387–395.
19. Zienolddiny S., Ryberg D., Haugen A. Induction of microsatellite mutations by oxidative agents in human lung cancer cell lines // *Carcinogenesis.* 2000. V. 21. № 8. P. 1521–1526. <https://doi.org/10.1002/tox.20503>
20. Kuo M.L., Lin J.K. The genotoxicity of the waste water discharged from paraquat manufacturing and its pyridyl components // *Mutat. Res.* 1993. V. 300. № 3–4. P. 223–229. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(93\)90054-h](https://doi.org/10.1016/0165-1218(93)90054-h)
21. Tokunaga I., Kubo S., Mikasa H. et al. Determination of 8-hydroxy-deoxyguanosine formation in rat organs: assessment of paraquat-evoked oxidative DNA damage // *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1997. V. 43. № 1. P. 73–77. <https://doi.org/10.1080/1521654970020383>
22. Rios A.C., Salvadori D.M., Oliveira S.V., Ribeiro L.R. The action of the herbicide paraquat on somatic and germ cells of mice // *Mutat. Res.* 1995. V. 328. № 1. P. 113–118. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(94\)00199-f](https://doi.org/10.1016/0027-5107(94)00199-f)
23. D'Souza U.J., Narayana K., Zain A. et al. Dermal exposure to the herbicide-paraquat results in genotoxic and cytotoxic damage to germ cells in the male rat // *Folia Morphol. (Warsz).* 2006. V. 65. № 1. P. 6–10.
24. Yin X.H., Li S.N., Zhang L. et al. Evaluation of DNA damage in Chinese toad (*Bufo bufo gargarizans*) after *in vivo* exposure to sublethal concentrations of four herbicides using the comet assay // *Ecotoxicology.* 2008. V. 17. № 4. P. 280–286. <https://doi.org/10.1007/s10646-008-0195-z>
25. Sorensen M., Loft S. No significant paraquat-induced oxidative DNA damage in rats // *Free Radic. Res.* 2000. V. 32. № 5. P. 423–428. <https://doi.org/10.1080/1071576000300421>
26. Nakamura S.I., Oda Y., Shimada T. et al. SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* A1535/pSK1002: examination with 151 chemicals // *Mutat. Res.* 1987. V. 192. № 4. P. 239–246. [https://doi.org/10.1016/0165-7992\(87\)900637](https://doi.org/10.1016/0165-7992(87)900637)
27. Yonei S., Noda A., Tachibana A., Akasaka S. Mutagenic and cytotoxic effects of oxygen free radicals generated by methylviologen (paraquat) on *Escherichia coli* with different DNA-repair capacities // *Mutat. Res.* 1986. V. 163. № 1. P. 15–22. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(86\)90053-9](https://doi.org/10.1016/0027-5107(86)90053-9)
28. Benigni R., Bignami M., Carere A. et al. Mutational studies with diquat and paraquat in vitro // *Mutat. Res.* 1979. V. 68. № 3. P. 183–193. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(79\)90148](https://doi.org/10.1016/0165-1218(79)90148)
29. Котова В.Ю., Манухов И.В., Завильгельский Г.Б. Lux-биосенсоры для детекции SOS-ответа, теплового шока и окислительного стресса // *Биотехнология.* 2009. № 6. С. 16–25. [Kotova V.Yu., Manukhov I.V., Zavilgelsky G.B. Lux-Biosensors for Detection of SOS-Response, Heat Shock, and Oxidative Stress // *Applied Biochemistry and Microbiology.* 2010. V. 46. № 8. P. 781–788. <https://doi.org/10.1134/S0003683810080089>]
30. Игонина Е.В., Марсова М.В., Абилев С.К. Lux-биосенсоры: скрининг биологически активных соединений на генотоксичность // *Экол. генетика.* 2016. Т. 9. № 4. С. 52–62. [Igonina E.V., Marsova M.V., Abilev S.K. Lux-biosensory: skrinning biologicheskii aktivnykh soedinenij na genotoksichnost' // *Ekol. genetika.* 2016. V. 9. № 4. P. 52–62. (in Russ.) <https://doi.org/10.17816/ecogen14452-62>]
31. Miller R.C., Fujikura T., Hiraoka T., Tenou H. Paraquat induced radiosensitization of mammalian cells // *J. Radiat. Res.* 1986. V. 27. P. 163–170.
32. Venkatachalam P., Jayanth V.R., Solomon F. et al. Modifications of Bleomycin Induced Cytogenetic Damages by 2-Deoxy-D-Glucose on Normal and Tumor Cells // *Int. J. Hum. Genet.* 2007. V. 7. P. 307–314.

33. Свиридова Д.А., Мачигов Э.А., Игонина Е.В. и др. Изучение механизма генотоксичности диоксида на с помощью lux-биосенсоров *Escherichia coli* // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 6. С. 595–603. [Sviridova D.A., Machigov E.A., Igonina E.V. et al. Study of the Mechanism of Dioxidine Genotoxicity using lux-Biosensors of *Escherichia coli* // Radiat. Biol. and Radioecol. 2020. V. 60. № 6. P. 595–603. (in Russ)].
<https://doi.org/10.31857/S0869803120060223>
34. Биохимия оксидативного стресса: Учебно-методическое пособие // ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России. М.: Изд-во XX, 2018. 60 с. [Biohimiya oksidativnogo stressa: Uchebno-metodicheskoe posobie // FGBOU VO RNIMU imeni N.I. Pirogova Minzdrava Rossii. Moskva, Izdatel'stvo XX, 2018. 60 s. (in Russ.)]

Genotoxic Effect of Paraquat Radiomimetic on *Escherichia coli* Bacteria

E. A. Machigov^a, E. V. Igonina^a, D. V. Sviridova^a, A. V. Rubanovich^a, and S. K. Abilev^{a,b,#}

^aVavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow 117971, Russia

^bLomonosov Moscow State University, Moscow 119234, Russia

[#]E-mail: abilev@vigg.ru

Paraquat at a concentration of 0.01 mol/L caused the most intense luminescence of *E. coli* pSoxS-lux and *E. coli* pKatG-lux biosensors, which indicates the formation of superoxide anion radical ($O_2^{\cdot-}$) and hydrogen peroxide (H_2O_2) in bacterial cells, respectively. At a paraquat concentration of 0.1 mol/L, a decrease in the intensity of luminescence of biosensors was observed, which was associated with a decrease in the survival of bacteria from 4×10^7 in the control to 1×10^5 in the experiment of colony-forming units (CFU). As a result of recalculating the luminescence intensity index per 1000 CFU, a sharp increase in the expression of the superoxide dismutase gene from 0.13 in the control to 4.36 and 119 conventional units at paraquat concentrations of 0.01 mol/L and 0.1 mol/L, respectively, was shown. The antioxidants glutathione and N-acetylcysteine reduced the concentration of free radicals generated by paraquat in cells and increased bacterial survival. The method of gel electrophoresis revealed the DNA-damaging ability of paraquat, the severity of which depends on both its concentration and the concentration of antioxidants.

Keywords: paraquat, superoxide radical anion, hydrogen peroxide, biosensors, *Escherichia coli*, antioxidants, bacterial survival, DNA fragmentation, electrophoresis

**РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ**

УДК 616-006.6:616.65:615.849:539.1.047

**РАДИОЛИГАНДНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ
КАСТРАТ-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**© 2022 г. Е. Р. Немцова^{1,*}, А. А. Панкратов¹, Н. Б. Морозова¹, В. К. Тищенко¹, В. М. Петриев¹,
В. В. Крылов¹, П. В. Шегай¹, С. А. Иванов¹, А. Д. Каприн¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Обнинск, Россия

*E-mail: nemtz@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.07.2021 г.

После доработки 10.11.2021 г.

Принята к публикации 22.12.2021 г.

Во всем мире рак предстательной железы является огромной социальной и медицинской проблемой, занимая пятое место в общей структуре онкологической заболеваемости и второе место — в структуре заболеваемости и смертности, вызванной онкологическими заболеваниями у мужчин, и лидирует по темпам прироста. Андроген-депривационная терапия недостаточно эффективна при лечении больных метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), что обуславливает актуальность поиска новых методов лечения. Активно развивается радиолигандная терапия (РЛТ) больных мКРРПЖ с использованием низкомолекулярных лигандов, высокоаффинных в отношении простат-специфического мембранного антигена (PSMA), меченных β - и α -излучающими изотопами. Перспективным радиофармпрепаратом является конъюгат ^{177}Lu с лигандом PSMA-617 (^{177}Lu -PSMA-617). При распаде изотоп ^{177}Lu испускает не только β -частицы, но и γ -лучи, что позволяет использовать его как в терапии, так и в диагностике злокачественных новообразований методом SPECT. Препарат ^{177}Lu -PSMA-617 в настоящее время находится на различных фазах клинических испытаний в мире, однако пока он не зарегистрирован. Большинство центров используют стандартную активность 6–7.5 ГБк/цикл (6–8 нед между циклами), которая вызывает менее 10% серьезных нежелательных явлений (преимущественно гематологических). Анемия и тромбоцитопения 3-й степени развиваются примерно у 10% больных, 1–2-й степени — у 66% и транзиторная тошнота 1–2-й степени — у 48% больных. Отмечен положительный эффект РЛТ: уменьшение боли — у 33–70% больных, улучшение качества жизни — у 60%, повышение статуса Карновского — у 74%. Биохимический ответ после РЛТ выявлялся у более половины больных, среди них у 45% PSA снижался более чем на 50%, причем в большинстве случаев — после первого курса, частичный ответ по данным методов визуализации наблюдался у более трети больных.

Ключевые слова: радиолигандная терапия, радионуклиды, метастатический кастрат-резистентный рак предстательной железы, простат-специфический мембранный антиген

DOI: 10.31857/S0869803122020072

Рак предстательной железы (РПЖ) является огромной социальной и медицинской проблемой, занимая пятое место в общей структуре онкологической заболеваемости и второе место — в структуре заболеваемости и смертности, вызванной онкологическими заболеваниями у мужчин, как в России, так и в мире [1–3]. Более чем у 40% больных диагностируются местнораспространенные и метастатические формы РПЖ. Известно, что 5-летняя выживаемость при локальных формах заболевания составляет 99–100%, однако этот показатель драматически снижается до 30% у больных с метастатическим РПЖ [2]. Большинство смертей обусловлено наличием именно метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ).

Изучение механизмов развития РПЖ показало, что важную роль в инициации и прогрессировании заболевания играют андрогенные рецепторы (АР) независимо от того, является ли процесс локализованным, кастрат-резистентным или метастатическим [4, 5]. Доказательством этого служит эффективность андроген-депривационной терапии (АДТ) не только у нелеченых больных, но также при проведении второй линии терапии больных при наличии кастрат-резистентного заболевания. Однако дальнейшие исследования выявили, что существуют конститутивно активные варианты АР, которые не зависят от андрогена, и что у АР существует способность передавать сигнал в цитоплазме независимо от транскрипционной активности (не геномная передача сигнала).

Таким образом, актуальны исследования, направленные на поиск и разработку новых способов ингибирования АР как АДТ, так и воздействиями с другими механизмами действия.

В настоящее время для терапии мКРРПЖ используют, как правило, шесть препаратов, способствующих увеличению общей продолжительности жизни [6, 7]: лечение начинают цитостатиками — доцетакселом [8], а в случае устойчивости к этому препарату кабазитакселом [9, 10], затем добавляют антиандрогены — абиратерон [11] и/или энзалутамид [12, 13], в случае неэффективности продолжают лечение сипулейцелом-Т [14], а для воздействия на костные метастазы — ^{223}Ra [15].

Доцетаксел [8] и кабазитаксел [10] — полусинтетические цитостатические лекарственные средства растительного происхождения из группы таксанов. Активные вещества препаратов способствуют накоплению тубулина в микротрубочках, что препятствует их распаду и, в свою очередь, приводит к нарушению фазы митоза и межфазных процессов в опухолевых клетках. Кабазитаксел проявляет активность даже в случае развития резистентности к доцетакселу [9]. Химиотерапия доцетакселом и кабазитакселом, как правило, сопровождается побочными эффектами, но увеличивает общую продолжительность жизни больных на несколько месяцев [16].

Абиратерона ацетат — селективный, необратимый ингибитор продуктов гена *CYP 17* — стимулятора биосинтеза андрогенов. Препарат блокирует не только эндокринный синтез андрогенов в яичках и надпочечниках, но и интракринный синтез тестостерона непосредственно опухолевыми клетками из холестерина, что характерно на этапе мКРРПЖ [11].

Энзалутамид — антиандроген второго поколения, который блокирует все три этапа сигнального пути в опухолевой клетке — связывание андрогенов с АР, транслокацию АР в ядро, связывание АР с ДНК и активацию транскрипции [12, 13].

Абиратерон и энзалутамид влияют непосредственно на андрогенную ось и умеренно увеличивают продолжительность жизни больных, однако их эффективность ограничена во времени из-за развития резистентности.

Сипулейцел-Т и ^{223}Ra , лекарственные агенты с другими механизмами противоопухолевого действия, способны контролировать опухолевый рост при неэффективности антиандрогенной терапии.

Сипулейцел-Т — вакцина, приготовленная из собственных антигенпрезентирующих клеток пациента [14].

^{223}Ra — таргетный радиофармпрепарат (РФП), α -излучающий изотоп щелочноземельного металла радия, который фокусируется избиратель-

но на активных участках ремоделирования кости, нацеливаясь, таким образом, на костные метастатические очаги [15, 17]. Лечение диффузных или сопровождающихся выраженным болевым синдромом костных метастазов с использованием изотопа ^{223}Ra , несмотря на то, что при этом не происходит воздействия на метастатические очаги в лимфатических узлах или висцеральных органах, также увеличивает продолжительность жизни больных примерно на 4 мес. [17].

Однако, несмотря на определенные успехи в лечении мКРРПЖ, заболеваемость продолжает расти, и ожидаемая продолжительность жизни больных не превышает 20 мес., что обуславливает актуальность совершенствования методов терапии.

PSMA-НАПРАВЛЕННАЯ РАДИОЛИГАНДНАЯ ТЕРАПИЯ

В последнее десятилетие активное развитие получили исследования в области радиолигандной терапии (РЛТ) больных мКРРПЖ с использованием лигандов, обладающих высокой аффинностью в отношении простат-специфического мембранного антигена (prostate-specific membrane antigen — PSMA), меченных β - и α -излучающими изотопами [18]. Исследования были стимулированы успехами РЛТ больных метастатическими нейроэндокринными опухолями [19] и, особенно, разработкой диагностического метода ПЭТ/КТ с лигандами к PSMA, меченными галлием-68 [20, 21]. Высокая эффективность и специфичность диагностики низкодифференцированного рака простаты явилась клиническим подтверждением перспективности использования PSMA в качестве мишени не только для диагностических радиофармпрепаратов, но и для терапевтических, а также для тераностики — метода, сочетающего диагностические и терапевтические возможности при использовании одного лиганда, но различных радионуклидов.

PSMA (фолат гидролаза I или глутамат карбоксипептидаза II — названия, характеризующие ферментативную активность, не используются в онкологии) — хорошо охарактеризованный поверхностный клеточный маркер РПЖ [22, 23]. Это трансмембранный гликопротеин 2-го типа, содержащий 750 аминокислотных остатков (молекулярная масса 100–120 кДа) с двумя мономерами и внутриклеточным, трансмембранным и внеклеточным доменами [22].

Экспрессия PSMA наиболее выражена в клетках аденокарциномы предстательной железы и прямо коррелирует со стадией опухолевого процесса и ранним рецидивированием, резко увеличиваясь при прогрессировании злокачественного процесса и достигая максимума в метастатиче-

ских гормоно-резистентных опухолях [24, 25]. Показано, что PSMA сверхэкспрессирован примерно в 90–100% первичных очагов и метастазов в лимфатические узлы и кости [26]. Помимо малигнизированных клеток предстательной железы, гликопротеин продуцируется в эндотелиальных клетках вновь образованных сосудов большинства солидных опухолей, что обуславливает наличие еще одной мишени для PSMA-опосредованной таргетной терапии – монослойный эндотелиум в опухолях. Помимо опухолевых клеток PSMA присутствует в ряде нормальных тканей различных органов: предстательной железы, тонкого кишечника, центральной нервной системы, проксимальных почечных канальцев, слюнных и слезных желез [27, 28]. Эти PSMA-экспрессирующие органы захватывают практически все PSMA-направленные лиганды, что создает определенные трудности при лечении больных со злокачественным процессом вследствие индукции токсических реакций, особенно в почках и слюнных железах, и требует профилактических и терапевтических мероприятий для снижения их интенсивности.

PSMA ферментативно активен в гомодимерной форме. Важным свойством PSMA является его способность конститутивно и быстро интернализироваться. При связывании лиганда PSMA подвергается клатрин-опосредованному эндоцитозу, обеспечивая тем самым проникновение связавшегося с ним лекарственного средства в клетку [29]. Соответственно при связывании с радиомеченным лигандом происходит прямое включение излучающего элемента в опухолевую клетку [30].

Первоначально в качестве лиганда использовали моноклональные антитела к конформационному и димер-специфическому эпитопам внеклеточного домена PSMA, которые конъюгировали с различными изотопами в зависимости от клинической задачи: с ^{111}In – для сцинтиграфии [31], с ^{89}Zr – для ПЕТ [32], с ^{90}Y или ^{177}Lu – для терапии [33, 34]. Однако результаты этой терапии не были успешными. Переход к использованию антител к внеклеточному домену (препараты ^{177}Lu -PSMA-mAbJ591 и ^{90}Y -PSMA-mAb591), которые затем интернализуются в клетки путем эндоцитоза, привел на 1–2-й фазах клинических испытаний к большей эффективности, однако с высокой долей случаев необратимой гематологической токсичности [34, 35].

Проводили также исследования с антителами, преимущественно гуманизированными, нагруженными цитотоксическим средством (образование конъюгата антитело-лекарственный препарат) [36–38].

В экспериментах *in vitro* было показано, что пикомолярной концентрации лекарственного средства с монометилауристатином E – мощным ингибитором полимеризации тубулина в качестве

цитотоксического компонента, достаточно для элиминации клеток, экспрессирующих PSMA, причем селективность достигает 700-кратного уровня. В экспериментах *in vivo* на ксенографтной модели агрессивного андроген-независимого рака предстательной железы человека C4-2 была показана эффективность этого таргетного препарата, которая выражалась в увеличении медианы продолжительности жизни в 9 раз (по сравнению с таковой при введении одного носителя) и достоверном снижении концентрации ПСА в сыворотке крови мышей [36]. Более того, использованный режим позволил излечить 40% животных с развившимися опухолями, у которых в течение 500 дней не было зафиксировано роста опухоли и наличия PSA в сыворотке крови.

То есть, было доказано, что PSMA-специфические лиганды являются перспективными носителями для радионуклидов и цитостатиков различной природы.

Однако анализ исследований, проведенных с антителами к PSMA в качестве лиганда, выявил ряд ограничений, таких как их слабое проникновение в опухоль, большой промежуток времени между введением препарата в организм и возможностью визуализации очагов накопления, неспецифическое поступление в очаги воспаления, и длительная лучевая нагрузка из-за необходимости использовать изотопы со значительным временем полураспада вследствие большого периода полувыведения антител из плазмы крови [20].

Поэтому исследования в последнее десятилетие были направлены на создание PSMA-специфических лигандов другой природы, и было получено большое количество разнообразных лигандов, которые быстро поступили на клинические испытания. Однако, как уже было сказано, многие лиганды активно захватываются здоровыми тканями, что обуславливает радиотоксичность, а некоторые, как оказалось, не способствуют эффективности РЛТ, что может быть вызвано особенностями самих лигандов и/или невосприимчивостью ряда больных к РЛТ [39]. Углубленные доклинические исследования PSMA-специфических лигандов для РЛТ больных мКРПЖ, которые были инициированы вследствие проблем, возникших при клиническом применении, позволили отобрать наиболее перспективные ингибиторы PSMA, в основном, в виде малых молекул [40].

Большинство PSMA-нацеленных низкомолекулярных ингибиторов состоит из трех основных компонентов: PSMA-связывающего домена, линкера и радионуклид-связывающего домена в виде такого хелатора как 1,4,7,10-тетраазаациклододекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусная кислота (DOTA) или 1,4,7,10-тетраазаациклододекан,1-(глутаровая кислота)-4,7,10-триуксусная кислота (DOTAGA) [41].

Низкомолекулярные ингибиторы PSMA могут быть разделены на три группы: сконструированные на основе мочевины, фосфора или серы. Соединения на основе мочевины проявляют наибольшую аффинность по сравнению с двумя другими, поэтому и наиболее часто используются [42]. Эти PSMA-связывающие фрагменты на основе мочевины могут присутствовать в трех формах: глутамат-мочевина-лизин (glu-urea-lys), глутамат-мочевина-глутамат (glu-urea-glu) или глутамат-мочевина-цистеин (glu-urea-cys) [43].

Лиганды PSMA-617 и PSMA-I&T, активно используемые в доклинических и клинических испытаниях, имеют в составе glu-urea-lys – PSMA связывающий мотив и DOTA/DOTAGA хелаторы, которые обеспечивают присоединение терапевтических радионуклидов [44]. Несмотря на обнадеживающие результаты многочисленных клинических испытаний радионуклидных препаратов с указанными низкомолекулярными лигандами, важность их совершенствования по-прежнему определяется необходимостью уменьшить связывание с нормальными клетками слюнных желез и почек и повысить связывание с опухолевыми клетками. Разрабатываются различные подходы к решению этой задачи, среди которых используют введение альбумин-связывающего домена и/или модификации линкера и хелатора.

Одним из очевидных способов снижения токсического действия радиофармпрепарата (РФП) является уменьшение его дозы. Однако весьма вероятно, что это снизит его специфическую эффективность. Один из вероятных путей “компенсации дозы” мог бы состоять в увеличении времени циркуляции препарата в русле крови, что может привести к повышению захвата его опухолевыми клетками. Введение альбумин-связывающего домена направлено именно на пролонгацию циркуляции РФП. Помимо этого введение альбумин-связывающего домена имеет и другие преимущества. Благодаря увеличению объема молекулы лиганда есть шанс, что это радиомеченное соединение будет в большей степени аккумуляроваться в опухоли за счет более проницаемых сосудов опухоли по сравнению с нормальными. Более того, предполагают, что захват альбумин-содержащих лигандов будет возрастать вследствие сверхэкспрессии в опухолевом окружении альбумин-связывающих белков, таких как секретиремые кислые и богатые цистеином белки SPARC и рецептор гликопротеина 60 (gp60), которые играют важную роль в ангиогенезе и проницаемости капилляров соответственно [45, 46].

Действительно, наблюдалось увеличение времени циркуляции лиганда и захвата его опухолью, однако данные о поступлении препарата в почки противоречивы. Также существует вероятность увеличения токсичности в отношении кост-

ного мозга, слюнных и слезных желез. Так что в настоящий момент трудно сказать, насколько введение альбумин-связывающего домена способствует увеличению эффективности и снижению токсичности РФП [47], и необходимы дальнейшие исследования для оценки перспективности введения этого компонента.

Существуют данные о том, что эффективность взаимодействия низкомолекулярного ингибитора с PSMA обусловлена не только PSMA-связывающим мотивом в этих молекулах, но зависит также от гидрофобности, заряда и общей структуры ингибитора [40]. Более того, предполагают, что связывание с PSMA целевых соединений, например, в слюнных железах, также зависит от гидрофобности линкера. Поэтому структура линкера может иметь существенное значение для аффинности связывания, биораспределения и общих фармакокинетических свойств PSMA-направленных низкомолекулярных ингибиторов [48]. Природа хелатора также может оказывать влияние на эффективность ингибирования PSMA.

Было произведено множество модификаций линкера и хелатора, включенных в молекулы низкомолекулярных ингибиторов PSMA. Результаты экспериментов с модифицированными молекулами, конечно, расширили знания о процессах связывания с PSMA и интернализации комплекса, как в клетки опухоли предстательной железы, так и в нормальные клетки органов, экспрессирующие PSMA. Однако, к сожалению, дальнейшие исследования не выявили увеличения терапевтического действия и снижения токсичности после модификации ингибиторов.

Существуют различные типы излучения, генерируемого радионуклидами, которые вызывают повреждения клеток и их генетического аппарата и, соответственно, могут оказывать терапевтическое воздействие. Это электроны Оже, образовавшиеся в результате внутренней конверсии в определенных атомах, бета (β^-)- и альфа (α)-излучение. Эти типы излучения имеют различную линейную энергию перехода (LET), которая колеблется в диапазоне от нескольких eV для электронов Оже до MeV для α -частиц (табл. 1) [40].

Существенно различается также длина пробега различных частиц. Если для α - и β^- -частиц она составляет 40–100 и 50–12000 мкм соответственно, то для электронов Оже это не более 0.002–0.5 мкм [49]. Очевидно, что соединения, меченные радионуклидом с таким коротким пробегом частиц-эффекторов, должны быть доставлены очень близко к ядру клетки или непосредственно в ядро, чтобы вызвать повреждение ДНК. Это, несомненно, ограничивает применение радионуклидов с испусканием электронов Оже.

Для терапевтических целей в состав низкомолекулярных ингибиторов включают α - или β^- -

эмиттеры. При этом необходимо учитывать, что распределение радиофармапрепарата (РФП), доставленного направленно в опухоль, в ткани солидной опухоли не происходит равномерно. Это обусловлено, во-первых, невозможностью для радиомеченных молекул проникнуть одинаково в неоднородную ткань солидного опухолевого узла; во-вторых, высоким интерстициальным давлением солидных опухолей; и, в-третьих, различиями в плотности сайтов опухолевых клеток, связывающих РФП. В случае РФП с α - или β^- -излучающими изотопами (длина пробега радиочастицы \gg диаметра клетки-мишени), такая неоднородность приведет к отсутствию гомогенности в дозиметрических характеристиках, т.е. в существенных различиях между поглощенными дозами отдельными опухолевыми клетками. Это означает, что средняя поглощенная доза вряд ли будет предиктором радиотерапевтической эффективности.

В настоящее время β^- -излучатели получили наибольшее распространение в онкологической практике. β^- -частицы представляют собой отрицательно заряженные электроны с различной энергией (от нулевой до максимальной) и пробегом, испускаемые из ядра распадающихся радиоактивных атомов (один электрон/распад). После испускания дочернее ядро имеет на один протон больше и на один нейтрон меньше. В процессе перемещения эти частицы теряют свою кинетическую энергию и, в итоге, проделав извилистый путь, останавливаются. Среди β^- -излучающих радионуклидов помимо лютеция-177 для ПСМА-терапии потенциально рассматриваются такие радионуклиды, как рений-188, медь-67, скандий-47, тербий-161. К настоящему моменту не выявлено какого-либо изотопа, существенно превосходящего другие по своей эффективности [50, 51].

Особенно перспективными для радиолигандной терапии являются α -эмиттеры. α -частицы имеют значительно большую линейную энергию перехода и меньший пробег в тканях по сравнению с β^- -частицами, что приводит к возникновению нескольких близлежащих событий ионизации в пределах ДНК, так называемых, α -треков [52]. В результате α -распад радионуклида вызывает значительно больше двунитевых разрывов ДНК по сравнению с β^- -распадом и приводит к более выраженному повреждению ДНК в клетке. К настоящему моменту в доклинических исследованиях изучены такие α -излучающие радионуклиды как актиний-225, олово-212, торий-227, висмут-213 и астат-211, пригодные для ПСМА-РЛТ [53, 54]. Что касается актиния-225, то он уже активно используется в клинической практике [55].

В проведенных исследованиях выявлена более высокая терапевтическая эффективность α -излучающих радионуклидов по сравнению с β^- -излу-

Таблица 1. Радионуклиды для ПСМА-радиолигандной терапии
Table 1. Radionuclides for PSMA-Targeted Radioligand Therapy

Радионуклид	Излучение	Период полураспада ($T_{1/2}$)	Средняя энергия KeV (β^- или α)
^{47}Sc	β^-	3.3 сут	162
^{67}Cu	β^-	2.6 сут	141
^{131}I	β^-	8.0 сут	181
^{161}Tb	β^-	6.9 сут	154
^{177}Lu	β^-	6.7 сут	140
^{188}Re	β^-	17 ч	2120
^{211}At	α	7.2 ч	5868
^{212}Sn	β^-	10.6 ч	130
^{213}Bi	α	46 мин	1390 (макс)
^{225}Ac	α	9.9 сут	5915
^{227}Th	α	18.7 сут	6145

чающими, однако отмечена и более высокая токсичность. Дизайн доклинических исследований не позволил оценить отсроченные токсические реакции у животных, однако в нескольких клинических испытаниях ПСМА-РЛТ с ^{225}Ac было отмечено необратимое повреждение слезных и слюнных желез, приведшее к развитию ксеростомии, которая существенно снизила качество жизни больных [55]. Изотопы олово-212 и свинец-212, которые являются β^- -эмиттерами, при распаде образуют дочерние изотопы – висмут-212 и висмут-213 – α -эмиттеры. Исследования с таргетными соединениями этих радионуклидов выявили, что, хотя терапевтическая эффективность превышает таковую ^{177}Lu -ПСМА-617, у интактных мышей наблюдается отсроченная почечная токсичность после однократного введения ^{212}Pb -L2 [56]. Таким образом, почки являются дозолимитирующим органом при использовании α -эмиттеров в терапевтической дозе для РЛТ.

ЛЮТЕЦИЙ-177 – ОПОСРЕДОВАННАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ

Совокупный анализ результатов доклинического изучения эффективности и токсичности радионуклидов с различным типом распада, которые могут применяться в ПСМА-направленной радионуклидной лигандной терапии, выявил, что в настоящий момент наиболее перспективным радиофармпрепаратом с высоким аффинитетом к ПСМА является конъюгат лютеция-177 с лигандом ПСМА-617 (^{177}Lu -ПСМА-617) [57]. Он состоит

из PSMA-617 – малой молекулы Glu-мочевина-Lys, сконструированной таким образом, чтобы она связывалась с высокой аффинностью с PSMA и, соответственно, направленно достигала клеток рака предстательной железы [58], и DOTA-DOTAGA хелатора, связанного с ^{177}Lu – изотопом, который при распаде испускает активные β^- -частицы, разрушающие опухолевые клетки-мишени направленного действия препарата [40, 59].

В настоящее время именно этот препарат (по сравнению с другими РФП PSMA-направленной РЛТ) наиболее полно изучен в предклинике [60]. При распаде изотоп ^{177}Lu испускает не только β^- -частицы (пробег 670 мкм, энергия – 0.1–2.2 MeV), но и γ -излучение, что позволяет использовать его как в терапии, так и в диагностике злокачественных новообразований методом SPECT (single photon emission computed tomography).

Препарат ^{177}Lu -PSMA-617 в настоящее время находится на различных фазах клинических испытаний в мире, однако пока он не зарегистрирован в качестве лекарственного средства ни в одной стране мира. На сайте <https://clinicaltrials.gov> [61] представлены инициированные клинические испытания, однако их результаты еще не опубликованы (табл. 2). Поэтому все данные о клиническом применении препарата ^{177}Lu -PSMA-617 могут быть получены только из научных статей.

Радиолигандная терапия с препаратом ^{177}Lu -PSMA-617 была впервые испытана в 2015 г. в Немецком центре исследования рака Университета Гейдельберга [62], а в последние годы клинические испытания проходят в мире во многих центрах [61, 63–65].

Препарат проявляет наномолярный аффинитет к PSMA, который обеспечивает его эффективное связывание и длительную аккумуляцию в очагах РПЖ. Однако оценка биораспределения препарата выявила его активный захват почками, слезными и слюнными железами, а также проксимальным отделом тонкого кишечника [65]. Именно эти органы являются органами риска при проведении облучения в высокой дозе.

Поскольку до сих пор ^{177}Lu -PSMA-направленная РЛТ ни с одним лигандом не одобрена FDA (США) и EMA (Европейские страны), регламентированные инструкции вышеописанных препаратов отсутствуют, а их применение осуществляют либо в рамках клинических испытаний (20 испытаний инициировано к настоящему времени в различных странах мира, табл. 2), либо в соответствии с локальными разрешительными документами клинических учреждений в отношении незарегистрированных воздействий у больных с исчерпанными терапевтическими опциями.

В большинстве исследований используют следующие критерии включения больных:

– больные мКРППЖ, у которых исчерпаны все возможности зарегистрированных видов терапии;

– подтвержденная экспрессия PSMA в опухоли и метастазах (желательно, PSMA-направленной PET или SPECT);

– наличие достаточного резерва костномозгового кроветворения (лейкоциты – не менее 3000/мкл, тромбоциты – не менее 100000/мкл);

– уровень креатинина в сыворотке крови не выше чем двукратная максимальная нормальная концентрация;

– уровень печеночных трансаминаз – не выше 5-кратной максимальной концентрации;

– окончание миелосупрессивной терапии – не позднее, чем за 6 нед до РЛТ;

– выполнение не ранее, чем за 2 нед до проведения РЛТ исследования показателей крови, включающих популяции клеток крови различных ростков кроветворения, а также широкую панель метаболических показателей.

У больных с возможными проблемами мочевыводящей системы перед каждым циклом РЛТ необходимо выполнять сцинтиграфию почек. Обструкция мочевыводящих путей повышает риск токсического повреждения почек и является относительным противопоказанием к проведению РЛТ.

Большинство клиник проводит повторные сеансы РЛТ с 8- или 12-недельными интервалами [66]. Опыт терапии нейроэндокринных опухолей с использованием препарата ^{177}Lu -DOTATATE свидетельствует, что 8-недельный интервал позволяет выявить “лейкопеническую яму” после каждого курса терапии [19], и что полный анализ лейкоцитарной формулы должен выполняться каждые 2–4 нед для своевременной оценки степени гематологической токсичности.

До сих пор еще не определена максимально переносимая активность радионуклида. Большинство центров используют стандартную активность 6 или 7.5 ГБк/цикл, которая вызывает небольшое (<10%) количество серьезных нежелательных явлений (преимущественно гематологических) [58]. Продолжительность РЛТ и, соответственно, кумулятивная активность должны подбираться индивидуально, с учетом клинического ответа и переносимости. Для мониторинга кумулятивной активности в почках и слюнных железах многие авторы рекомендуют выполнять дозиметрию. Современный опыт показывает, что до шести курсов РЛТ может быть выполнено без выраженной дозо-лимитирующей почечной токсичности [67], однако токсичность III или выше степени в отношении слюнных желез у многих пациентов развивается уже после четырех курсов [58].

Таблица 2. Иницированные клинические испытания PSMA-направленной радиолигандной терапии больных метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы [61]
Table 2. Initiated Clinical Trials of PSMA-Targeted Radioligand Therapy in Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [61]

№ п/п	№ клинического испытания	Название клинического испытания Clinical Trial Name	Страна-инициатор	Заболевание	Лечение	Фаза клинического испытания	Число больных
1	NCT04509557	[¹⁷⁷ Lu]Ludotadipер Treatment in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	Республика Корея	Метастатический кастрат-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ)	Препарат: [¹⁷⁷ Lu]Ludotadipер	1	30
2	NCT03545165	¹⁷⁷ Lu-EB-PSMA617 in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	США	мКРРПЖ	Препарат: ¹⁷⁷ Lu-EB-PSMA-617	1	30
3	NCT03545165	¹⁷⁷ Lu-J591 and ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Combination for mCRPC	США	мКРРПЖ	Препарат: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	1	24
4	NCT03805594	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	США	Кастрат-резистентный рак предстательной железы Метастатический рак предстательной железы Аденокарцинома стадия IV Рак предстательной железы стадия IVA Рак предстательной железы стадия IVB Рак предстательной железы	Препарат: Lutetium Lu-177-PSMA-617 Биотерапия: Pembrolizumab	2	43
5	NCT03874884	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Therapy and Olaparib in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (LuPARP)	Австралия	мКРРПЖ	Препарат: Olaparib Воздействие: ¹⁷⁷ Lu-PSMA	1	52
6	NCT04188587	¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T PSMA Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	Китай	мКРРПЖ	Препарат: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T	2	

Таблица 2. Продолжение

№ п/п	№ клинического испытания	Название клинического испытания Clinical Trial Name	Страна-инициатор	Заболевание	Лечение	Фаза клинического испытания	Число больных
7	NCT03490838	¹⁷⁷ Lu-PSMA-R2 in Patients With PSMA Positive Progressive, Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer (PROter)	США	Новообразование предстательной железы	Препарат: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-R2	1 2	96
8	NCT03392428	A Trial of ¹⁷⁷ Lu-PSMA617 Therapeutic Versus Cabazitaxel in Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (TheraP)	Австралия и Новая Зеландия	Рак предстательной железы Метастатический рак	Воздействие: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Препарат: Cabazitaxel	2	201
9	NCT00916123	Docetaxel/Prednisone Plus Fractionated ¹⁷⁷ Lu- J591 Antibody for Metastatic, Castrate-resistant Prostate Cancer	США	Рак предстательной железы	Препарат: Docetaxel Препарат: Prednisone Препарат: ¹⁷⁷ Lu-J591	1	15
10	NCT04419402	Enzalutamide With Lu PSMA-617 Versus Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (ENZA-p)	Австралия и Новая Зеландия	мКРПЖ	Препарат: Lu-PSMA Препарат: Enzalutamide	2	160
11	NCT04343885	In Men With Metastatic Prostate Cancer, What is the Safety and Benefit of Lutetium-177 PSMA Radionuclide Treatment in Addition to Chemotherapy (UpFront-PSMA)	Австралия	Метастатический рак предстательной железы, не леченный гормональной или андроген-депривационной терапией	Препарат: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Препарат: Docetaxel	2	140
12	NCT03780075	Lu177-EB-PSMA617 Radionuclide Treatment in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	Китай	мКРПЖ	Препарат: 1.11GBq of ¹⁷⁷ Lu-EB-PSMA-617 Препарат: 1.85GBq of ¹⁷⁷ Lu-EB-PSMA-617 Препарат: 3.70GBq of ¹⁷⁷ Lu-EB-PSMA-617	1	30
13	NCT03828838	Lutetium-177-PSMA-617 in Low Volume Metastatic Prostate Cancer	Нидерланды	Новообразование предстательной железы	Препарат: Lu-177 PSMA-617	1 2	10

Таблица 2. Окончание

№ п/п	№ клинического испытания	Название клинического испытания Clinical Trial Name	Страна-инициатор	Заболевание	Лечение	Фаза клинического испытания	Число больных
14	NCT04443062	Lutetium-177-PSMA-I&T in Oligo-metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (Bullseye)	Нидерланды	Новообразование предстательной железы	Препарат: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T	2	58
15	NCT03042468	Phase I Dose-escalation Study of Fractionated ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 for Progressive Metastatic CRPC	США	Рак предстательной железы	Препарат: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Препарат: ⁶⁸ Ga-PSMA-HBED-CC	1 2	46
16	NCT03658447	PRINCE (PSMA-Lutetium Radionuclide Therapy and Immunotherapy in Prostate Cancer) (PRINCE)	Австралия	мКРРПЖ	Препарат: Pembrolizumab Препарат: ¹⁷⁷ Lu-PSMA	1 2	37
17	NCT03454750	Radiometabolic Therapy (RMT) With ¹⁷⁷ Lu PSMA 617 in Advanced Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) (LU-PSMA)	Италия	мКРРПЖ ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT позитивный	Препарат: ¹⁷⁷ Lu-PSMA	2	210
18	NCT04647526	Study Evaluating mCRPC Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH)	США	мКРРПЖ	Препарат: [Lu-177]-PNT2002 Препарат: Abiraterone Препарат: Enzalutamide	3	415
19	NCT03511664	Study of ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION)	США	мКРРПЖ	Препарат: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Другое: лучшая поддерживающая терапия/лучший стандарт лечения	3	750
20	NCT03392428	A Trial of ¹⁷⁷ Lu-PSMA617 Therapeutic Versus Cabazitaxel in Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (TheraP)	Австралия и Новая Зеландия	мКРРПЖ	Препарат: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Препарат: Cabazitaxel	2	201

Перед РЛТ рекомендуется провести внутривенную или пероральную гидратацию, объемы которой зависят от конкретной клинической ситуации. РЛТ выполняют путем внутривенного введения $^{177}\text{Lu-PSMA}$ с помощью шприца, капельной системы или с использованием инфузионного насоса. Необходимость проведения сопроводительной терапии оценивается индивидуально. В ряде случаев могут быть назначены стимуляторы диуреза. При запорах могут быть использованы слабительные средства. Ряд авторов рекомендуют поместить на область слюнных желез пакеты со льдом с целью уменьшить кровоток и захват $^{177}\text{Lu-PSMA}$ из русла крови (примерно в течение 4 ч после введения препарата). По показаниям бывает целесообразным назначение противорвотной терапии и кортикостероидов [65].

Существуют немногочисленные данные о проведении терапии, сочетающей РЛТ с другими видами противоопухолевого лечения. Однако убедительных данных, доказывающих целесообразность комбинаций РЛТ с химиотерапией или андрогенными препаратами второго поколения, в проспективных рандомизированных исследованиях пока не получено, и этот вопрос требует дальнейшего тщательного изучения, которое в настоящее время проводится в рамках клинических испытаний (табл. 2).

Безопасность РЛТ с $^{177}\text{Lu-PSMA}$

Во многих исследованиях оценивалась безопасность РЛТ с $^{177}\text{Lu-PSMA}$, однако наиболее убедительные данные приведены в работе K. Rahbar et al., 2017 [65], включившей результаты ретроспективного анализа многоцентрового испытания у 145 больных мКРПЖ, получивших от одного до четырех курсов РЛТ (медиана – 2 курса), из 12 клиник Германии. У большинства больных вводимая активность составила от 3.5 до 7, 5 ГБк (медиана – 6 ГБк) за один цикл. Врачи сообщали о потенциально связанных или не связанных с терапией побочных реакциях на основании существующих стандартов. У 121 больного (83%) токсичность была оценена на основе динамического определения сывороточного уровня креатинина и трансаминаз, количества лейкоцитов и тромбоцитов, концентрации гемоглобина. Не было отмечено смерти больных, связанной с лечением. Анемия 3–4-й степени наблюдалась у 15 больных (10%), а тромбоцитопения – у пяти больных (4%). Выявлено, что сниженное количество лейкоцитов в дебюте лечения и диффузное поражение костного мозга представляют серьезную угрозу развития гематотоксичности. Однако в целом ретроспективный анализ показал благоприятный профиль токсичности РЛТ, в том числе, гематоло-

гической токсичности, при применении РФП $^{177}\text{Lu-PSMA}$ в дозе, не превышающей 7.5 ГБк/цикл.

Полученный профиль токсичности лечения был подтвержден исследованием J. Violet et al. [68], в котором были прослежены 50 больных мКРПЖ, получившие до четырех курсов РЛТ с активностью 7.5 ГБк/курс каждые 6 нед. В этом одноцентровом исследовании также было показано, что анемия и тромбоцитопения третьей степени развивались примерно у 10% больных, а наиболее часто встречались такие побочные реакции, как сухость ротовой полости 1–2-й степени (66%) и транзиторная тошнота 1–2-й степени (48%).

Аналогичные результаты по безопасности РЛТ с РФП $^{177}\text{Lu-PSMA}$ получены и в других исследованиях, например, в исследованиях R. Seifert et al., 2020 [69] и von F.E. Eyben et al., 2018 [6].

Эффективность

Эффективность была также оценена в исследовании Rahbar K. et al., 2017 [58], по уровню PSA, который был определен у 99 больных (68%) до начала лечения и затем прослежен в динамике как минимум в течение 8 нед после начала РЛТ. Показателем эффективности было изменение уровня маркера (в %) относительно базового (до лечения) значения, причем для сравнения использовали минимальное значение PSA, которое было определено за весь период наблюдения после лечения. У 45% больных наблюдалось снижение уровня PSA не менее чем на 50%, и их классифицировали как биохимических респондентов. Еще у 15% больных наблюдалось более слабое снижение уровня PSA. Большинство респондентов отвечали уже на первый курс РЛТ более чем 50% снижением уровня маркера. По данным ретроспективного анализа Ahmadzadefar H. et al., 2017 [70], продолжительность жизни больных, ответивших на первый курс РЛТ, была большей по сравнению с таковой у нечувствительных больных, а по данным ретроспективного анализа [66], продолжительность жизни больных, пролеченных РЛТ, превышала таковую в группе исторического контроля.

Поскольку известно, что PSMA, помимо экспрессии на поверхности опухолевых клеток первичного очага аденокарциномы предстательной железы, высоко экспрессирован в метастатических очагах даже после нескольких линий консервативной противоопухолевой терапии, существует возможность проведения системной РЛТ путем повторных внутривенных введений РФП с лигандами к PSMA [26, 28]. Поэтому особый интерес представляет исследование Seifert R. et al., 2020 [69], в котором оценена эффективность и безопасность двух схем многократных курсов

РЛТ различной интенсивности: 6 ГБк/курс с интервалом 8 нед и 7.5 ГБк/курс с интервалом 6 нед. Критериями эффективности служили: PSA ответ, выживаемость без PSA-прогрессирования, общая выживаемость, частота и выраженность побочных реакций. Результаты показали, что РЛТ в обоих режимах индуцировала побочные реакции примерно одинаковой выраженности, однако и различия в эффективности лечения не имели статистической достоверности, хотя намечалась тенденция к большему терапевтическому эффекту при увеличении интенсивности режима.

В мета-анализе von Eyben F.E. et al., 2018 [6], направленном на сравнение эффективности и безопасности ^{177}Lu -PSMA – терапии и стандартного лечения больных мКРПЖ энзалутамидом или кабазитакселом (3-я линия терапии), проанализированы результаты 12 исследований РЛТ (669 больных) и 16 исследований терапии энзалутамидом или кабазитакселом (1338 больных). Выявлено, что РЛТ проявляла более высокую эффективность и индуцировала меньшее количество побочных реакций, чем 3-я линия терапии. Так, выявлено, что снижение PSA более чем на 50% при РЛТ наблюдалось в 2 раза чаще, чем при лекарственной терапии (44 и 22% соответственно); объективная ремиссия наступила у 28.4% больных после РЛТ и у 15.6% – после химиотерапии; перерывов в лечении из-за развития побочных реакций не наблюдалось при РЛТ, тогда как их количество достигало 33% при стандартном лечении.

В целом анализ научных публикаций свидетельствует о высокой эффективности и перспективности РЛТ: уменьшение боли отмечено у 33–70% больных, улучшение качества жизни – у 60%, повышение статуса Карновского – у 74%. Биохимический ответ после повторных курсов РЛТ выявлялся у более половины больных, среди них у 45% PSA снижался более чем на 50%, причем в большинстве случаев – после первого курса, частичный ответ по данным методов визуализации наблюдался у более трети больных [65].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2020. 252 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIOI im. P.A. Hertstena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.)]
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. 2019 // CA Cancer J. Clin. 2019. V. 69. P. 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
3. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // Eur. J. Cancer. 2018. V. 103. P. 356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
4. Мишугин С.В., Грицкевич А.А., Мордовин А.А. и др. Оценка влияния применения аналога соматостатина пролонгированного действия Октреотида-депо на последующую гормональную и цитотоксическую терапию у пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы (М-КРПЖ) // Мед. совет. 2017. Т. 14. С. 16–21. [Mishugin S.V., Gritskovich A.A., Mordovin A.A. et al. Evaluation of effect of prolonged action Somatostatin analogue – Octreotide-depo – on the following hormonal and cytotoxic therapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) // Medical Council. 2017. V. 14. P. 16–21 (In Russ.)]
5. Zarif J.C., Miranti C.K. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance // Cell Signal. 2016. V. 28. № 5. P. 348–356. 2016.01.013. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig>
6. von Eyben F.E., Roviello G., Kiljunen T. et al. Third-line treatment and ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2018. V. 45. P. 496–508. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3895-x>
7. Crawford E.D., Higano C.S., Shore N.D. et al. Treating patients with metastatic castration resistant prostate cancer: a comprehensive review of available therapies // J. Urol. 2015. V. 194. P. 1537–1547. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.106>
8. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study // J. Clin. Oncol. 2008. V. 26. P. 242–245. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4008>
9. Al Nakousi N., Le Moulec S., Albiges L. et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies // Eur. Urol. 2015. V. 68. P. 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.015>
10. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // Lancet. 2010. V. 376. P. 1147–1154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X)
11. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2011. V. 364. P. 1995–2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>
12. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy // N. Engl. J. Med. 2012. V. 367. P. 1187–1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
13. Thompson D., Charnley N., Parikh O. Enzalutamide after failure of docetaxel and abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer // Eur. J. Cancer. 2014. V. 50. P. 1040–1041. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.12.017.t>

14. *Sonpavde G., Di Lorenzo G., Higan C.S. et al.* The role of sipuleucel-T in therapy for castration-resistant prostate cancer: a critical analysis of the literature // *Eur. Urol.* 2012. V. 61. № 4. P. 639–647. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.027>
15. *Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al.* Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial // *Lancet Oncol.* 2014. V. 15. P. 738–746. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70183-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70183-4)
16. *Cornford P., Bellmunt J., Bolla M. et al.* EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer // *Eur. Urol.* 2017. V. 71. P. 630–642. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002>
17. *Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2013. V. 369. P. 213–223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>
18. *Awang Z.H., Essler M., Ahmadzadehfar H.* Radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: current approaches // *Radiat. Oncol.* 2018. V. 13. P. 98–106. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1037-7>
19. *Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E. et al.* Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for midgut neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med.* 2017. V. 376. P. 125–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
20. *Rahbar K., Afshar-Oromieh A., Jadvar H. et al.* PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions // *Mol. Imaging.* 2018. V. 17. 1536012118776068. <https://doi.org/10.1177/1536012118776068>
21. *Afshar-Oromieh A., Sattler L.P., Mier W. et al.* The clinical impact of additional late PET/CT imaging with ⁶⁸Ga-PSMA-11 (HBED-CC) in the diagnosis of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58. № 5. P. 750–775. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.183483>
22. *Schulke N., Varlamova O.A., Donovan G.P. et al.* The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. P. 12590–12595. <https://doi.org/10.1073/pnas.1735443100>
23. *Davis M.I., Bennett M.J., Thomas L.M. et al.* Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 5981–5986. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502101102>
24. *Ross J.S., Sheehan C.E., Fisher H.A. et al.* Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2003. V. 9. P. 6357–6362.
25. *Minner S., Wittmer C., Graefen M. et al.* High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer // *Prostate.* 2011. V. 71. P. 281–288. <https://doi.org/10.1002/pros.21241>
26. *Ananias H.J., van den Heuvel M.C., Helfrich W. et al.* Expression of the gastrin-releasing peptide, receptor, the prostate stem cell antigen and the prostate-specific membrane antigen in lymph node and bone metastases of prostate cancer // *Prostate.* 2009. V. 69. P. 1101–1108. <https://doi.org/10.1002/pros.20957>
27. *Backhaus P., Noto B., Avramovic N. et al.* Targeting PSMA by radioligands in non-prostate disease-current status and future perspectives // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. V. 45. P. 860–877. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3922-y>
28. *Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R. et al.* Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues // *Clin. Cancer Res.* 1997. V. 3. P. 81–85.
29. *Rajasekaran S.A., Anilkumar G., Oshima E. et al.* A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen // *Mol. Biol. Cell.* 2003. V. 14. P. 4835–4845. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-11-0731>
30. *Sun M., Niaz M.O., Nelson A. et al.* Review of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *Cureus.* 2020. V. 12. № 6. e8921. <https://doi.org/10.7759/cureus.8921>
31. *Vallabhajosula S., Kuji I., Hamacher K.A. et al.* Pharmacokinetics and biodistribution of ¹¹¹In- and ¹⁷⁷Lu-labeled J591 antibody specific for prostate-specific membrane antigen: prediction of ⁹⁰Y-J591 radiation dosimetry based on ¹¹¹In or ¹⁷⁷Lu? // *J. Nucl. Med.* 2005. V. 46. № 4. P. 634–641.
32. *Pandit-Taskar N., O'Donoghue J.A., Durack J.C. et al.* A Phase I/II Study for analytic validation of ⁸⁹Zr-J591 ImmunoPET as a molecular imaging agent for metastatic prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2015. P. 21. № 23. P. 5277–5285. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0552>
33. *Bandler N.H., Milowsky M.I., Nanus D.M. et al.* Phase I trial of ¹⁷⁷Lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. № 21. P. 4591–4601. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.160>
34. *Tagawa S.T., Milowsky M.I., Morris M. et al.* Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2013. V. 19. № 18. P. 5182–5191. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0231>
35. *Vallabhajosula S., Goldsmith S.J., Kostakoglu L. et al.* Radioimmunotherapy of prostate cancer using ⁹⁰Y- and ¹⁷⁷Lu-labeled J591 monoclonal antibodies: effect of multiple treatments on myelotoxicity // *Clin. Cancer Res.* 2005. V. 11. № 19. Pt 2. P. 7195s–7200s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-1004-0023>
36. *Ma D., Hopf C.E., Malewicz A.D. et al.* Potent antitumor activity of an auristatin-conjugated, fully human monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen // *Clin. Cancer Res.* 2006. V. 12. P. 2591–2596. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2107>
37. *Henry M.D., Wen S., Silva M.D. et al.* A prostate-specific membrane antigen-targeted monoclonal antibody-chemotherapeutic conjugate designed for the treatment of prostate cancer // *Cancer Res.* 2004. V. 64. P. 7995–8001. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1722>

38. *Ducry L., Stump B.* Antibody–drug conjugates: linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies // *Bioconjug. Chem.* 2010. V. 21. P. 5–13. <https://doi.org/10.1021/bc9002019>
39. *Virgolini I., Decristoforo C., Haug A. et al.* Current status of teranostics in prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. V. 45. P. 471–495. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3882-2>
40. *Ruigrok E.A.M., van Weerden W.M., Nonnekens J. et al.* The future of PSMA-targeted radionuclide therapy: an overview of recent preclinical research // *Pharmaceutics.* 2019. V. 11. P. 560. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110560>
41. *Benešova M., Schafer M., Bauder-Wust U. et al.* Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2015. V. 56. P. 914–920. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147413>
42. *Kopka K., Benešova M., Barinka C. et al.* Glu-ureido-based inhibitors of prostate-specific membrane antigen: Lessons learned during the development of a novel class of low-molecular-weight theranostic radiotracers // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58 (Suppl. 2). P. 17S–26S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.186775>
43. *Diao W., Cai H., Chen L. et al.* Recent advances in prostate-specific membrane antigen-based radiopharmaceuticals // *Curr. Top. Med. Chem.* 2019. V. 19. P. 33–56. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190201100739>
44. *Wester H.J., Schottelius M.* PSMA-targeted radiopharmaceuticals for imaging and therapy // *Semin. Nucl. Med.* 2019. V. 49. P. 302–312. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.02.008>
45. *Benešova M., Schafer M., Bauder-Wust U. et al.* Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2015. V. 56. P. 914–920. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147413>
46. *Kuo H.T., Merkens H., Zhang Z. et al.* Enhancing treatment efficacy of ^{177}Lu -PSMA-617 with the conjugation of an albumin-binding motif: Preclinical dosimetry and endoradiotherapy studies // *Mol. Pharm.* 2018. V. 15. P. 5183–5191. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00720>
47. *Umbricht C.A., Benešova M., Schibli R. et al.* Preclinical development of novel PSMA-targeting radioligands: Modulation of albumin-binding properties to improve prostate cancer therapy // *Mol. Pharm.* 2018. V. 15. P. 2297–2306. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00152>
48. *Wundergem M., van der Zant F., Knol R. et al.* ^{18}F -DCF-PyL PET/CT in the detection of prostate cancer at 60 and 120 minutes; detection rate, image quality, activity kinetics and biodistribution // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58. № 11. P. 1797–1804. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.192658>
49. *Kassis A.I.* Therapeutic radionuclides: Biophysical and radiobiologic principles. *Semin. Nucl. Med.* 2008. V. 38. P. 358–366. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2008.05.002>
50. *Hindié E., Zanotti-Fregonara P., Quinto M.A. et al.* Dose deposits from ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{111}In , and ^{161}Tb in micrometastases of various sizes: Implications for radiopharmaceutical therapy // *J. Nucl. Med.* 2016; 57: 759–764. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.170423>
51. *Champion Ch., Quinto M.A., Morgat C. et al.* Comparison between three promising β -emitting radionuclides ^{67}Cu , ^{47}Sc and ^{161}Tb , with emphasis on doses delivered to minimal residual disease // *Theranostics.* 2016. V. 6. № 10. P. 1611–1618. <https://doi.org/10.7150/thno.15132>
52. *Nonnekens J., Chatalic K.L., Molkenboer-Kuennen J.D. et al.* ^{213}Bi -labeled prostate-specific membrane antigen-targeting agents induce DNA double-strand breaks in prostate cancer xenografts // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2017. V. 32. P. 67–73. <https://doi.org/10.1089/cbr.2016.2155>
53. *Kelly J.M., Amor-Coarasa A., Ponnala S. et al.* A single dose of ^{225}Ac -RPS-074 induces a complete tumor response in a LNCaP xenograft model // *J. Nucl. Med.* 2018; 60:649–655. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.219592>
54. *Zustovich F., Barsanti R.* Targeted α therapies for the treatment of bone metastases // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 19. P. 74–85. <https://doi.org/10.3390/ijms19010074>
55. *Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H. et al.* Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control // *J. Nucl. Med.* 2018 V. 59. P. 795–802. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.203539>
56. *Banerjee S.R., Minn I.L., Kumar V. et al.* Preclinical evaluation of $^{203/212}\text{Pb}$ -labeled low-molecular-weight compounds for targeted radiopharmaceutical therapy of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2020. V. 61. P. 80–88. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.229393>
57. *Fendler W.P., Rahbar K., Herrmann K. et al.* ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy for prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58. № 8. P. 1196–1200. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191023>
58. *Rahbar K., Ahmadzadehfar H., Kratochwil C. et al.* German multicenter study investigating ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58. P. 85–90. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.183194>
59. *Lorenzoni A., Capozza A., Seregni E. et al.* Nuclear medicine theranostics: between atoms and patients. *Nuclear Medicine Therapy* / Ed. L. Giovanella. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2019. V. 1. P. 1–9. https://doi.org/10.1007/978-3-030-17494-1_1
60. *Fendler W.P., Stuparu A.D., Evans-Axelsson S. et al.* Establishing ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in a syngenic model of murine prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2017. V. 58. № 11. P. 1786–1792. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.193359>
61. <https://clinicaltrials.gov>
62. *Kratochwil C., Giesel F.L., Eder M. et al.* [^{177}Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer // *Eur. J. Nucl.*

- Med. Mol. Imaging. 2015. V. 42. P. 987–988.
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2978-1>
63. *Rahbar K., Bode A., Weckesser M., Avramovic N. et al.* Radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-617 as a novel therapeutic option in patients with metastatic castration resistant prostate cancer // *Clin. Nucl. Med.* 2016. V. 41. № 7. P. 522–528.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001240>
64. *Yadav M.P., Ballal S., Tripathi M. et al.* ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of the assessment // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. V. 44. P. 81–91.
<https://doi.org/10.1007/s00259-016-3481-7>
65. *Fendler W.P., Reinhardt S., Ilhan H. et al.* Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after ^{177}Lu -PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer // *Oncotarget.* 2017. V. 8. P. 3581–3590.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.12240>
66. *Rahbar K., Schmidt M., Heinzl A. et al.* Response and tolerability of a single dose of ^{177}Lu -PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicenter retrospective analysis // *J. Nucl. Med.* 2016. V. 57. P. 1334–1338.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.116.173757>
67. *Yordanova A., Becker A., Eppard E. et al.* The impact of repeated cycles of radioligand therapy using ^{177}Lu -PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. V. 44. № 9. P. 1473–1479.
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3681-9>
68. *Violet J., Sandhu S., Irvani A. et al.* Long-term follow and outcomes of retreatment in an expanded 50-patient single-center Phase II prospective trial of ^{177}Lu -PSMA-617 theranostics in metastatic castration-resistant prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2020. V. 61. P. 857–865.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.119.236414>
69. *Seifert R., Kessel K., Schlack K. et al.* Radioligand therapy using ^{177}Lu -PSMA-617 in mCRPC: a pre-VISION single-center analysis // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2020. V. 47. P. 2106–2112.
<https://doi.org/10.1007/s00259-020-04703-3>
70. *Ahmadzadefar H., Wegen S., Yordanova A. et al.* Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using ^{177}Lu -PSMA-617 // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. V. 44. № 9. P. 1448–1454.
<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3716-2>

Radioligand Therapy of Patients with Castrate-resistant Prostate Cancer

E. R. Nemtsova^{a, #}, A. A. Pankratov^a, N. B. Morozova^a, V. K. Tischenko^a, V. M. Petriev^a, V. V. Krylov^a, P. V. Shegay^a, S. A. Ivanov^a, and A. D. Kaprin^a

^a National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

[#]E-mail: nemtz@yandex.ru

Prostate cancer is a serious social and medical problem all over the world. It is the 5th in the total structure of cancer morbidity and the 2nd in the structure of morbidity and mortality of men with neoplasms. Androgen-deprivation therapy is not sufficiently efficient for the treatment of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. That is why the development of novel methods for treatment of patients with this disease is very important. Radioligand therapy of metastatic castrate-resistant prostate cancer using small molecular ligands with high affinity to prostate specific membrane antigen (PSMA) conjugated with β - and α -emitting isotopes is currently under development and thorough study.

^{177}Lu -PSMA-617 radiopharmaceutical on the basis of PSMA-617 ligand is one of the most promising radionuclide medicines. The decay of ^{177}Lu results in emitting both β^- particles and γ -rays. Hence, it may be used for therapy and SPECT diagnostics of malignancies as well. ^{177}Lu -PSMA-617 is now in various phases of clinical trials in many countries, but it has not been registered yet. Most of the medical centers use the standard activity of 6 or 7.5 GBq per cycle (6 or 8 weeks between cycles), which causes less than 10% of serious adverse events (mainly hematological). Grade 3 anemia and thrombocytopenia develop in about 10% of patients, dry mouth of 1st or 2nd degree – in 66%, and transient nausea of 1st or 2nd degree – in 48% of patients. The positive effect of RLT has been attested: pain relief – in 33–70% of patients, improvement of life quality – in 60%, an increase in Karnovsky's status – in 74%. The biochemical response after RLT was detected in more than half of the patients, of which in 45% of cases PSA decreased by more than 50%, and in most cases – after the first course; a partial response, as shown by imaging methods, was observed in more than a third of patients.

Keywords: radioligand therapy, radionuclides, metastatic castrate-resistant prostate cancer, prostate specific membrane antigen

**МОДИФИКАЦИЯ
РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ**

УДК 615.2:539.1.047:616-006.66:57.085.23

**ПОВЫШЕНИЕ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЛИНИИ MCF-7, КУЛЬТИВИРУЕМЫХ
В ВИДЕ МАММОСФЕР, К γ - И γ -НЕЙТРОННОМУ ОБЛУЧЕНИЮ
С ПОМОЩЬЮ МЕТФОРМИНА**© 2022 г. В. Г. Шуватова^{а,*}, А. П. Кувырченкова^а, Ю. П. Сёмочкина^а, Е. Ю. Москалёва^а^аНациональный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

*E-mail: Shuvatova_VG@nrcki.ru

Поступила в редакцию 04.07.2021 г.

После доработки 21.01.2022 г.

Принята к публикации 02.03.2022 г.

Опухолевые стволовые клетки (ОСК) обладают высокой устойчивостью к химио- и лучевой терапии. Цель работы – изучение влияния метформина на радиочувствительность клеток маммосфер линии MCF-7, обогащенных ОСК. Клетки маммосфер линии MCF-7 подвергали воздействию γ -излучения в дозе 2 Гр или реакторного γ ,n-излучения в дозе 1 Гр через 1 ч после добавления метформина в нетоксичной концентрации 0.25 ммоль/л, который удаляли через 24 ч культивирования. Через 6 сут после облучения подсчитывали общее количество клеток маммосфер в камере Горяева, затем определяли процент ОСК с фенотипом CD44⁺/CD24^{-/low} и рассчитывали количество ОСК в образцах. После воздействия γ ,n-излучения происходило достоверно более глубокое снижение общего количества клеток маммосфер и ОСК в их составе, чем после γ -излучения. При совместном действии метформина и γ - или γ ,n-излучения общее количество клеток маммосфер и ОСК было меньше по сравнению с действием только соответствующего вида излучения ($p < 0.05$). Таким образом γ ,n-излучение является более эффективным в отношении элиминации ОСК линии MCF-7, чем γ -излучение. Метформин повышает радиочувствительность ОСК линии MCF-7 к γ - и γ ,n-облучению.

Ключевые слова: опухолевые стволовые клетки, аденокарцинома молочной железы, линия MCF-7, маммосферы, метформин, γ -излучение, γ ,n-излучение, радиорезистентность, радиосенсибилизация

DOI: 10.31857/S0869803122030109

Современная иерархическая модель онкогенеза предполагает существование в злокачественных образованиях любой локализации опухолевых стволовых клеток (ОСК), способных как к самообновлению и поддержанию собственной популяции, так и к формированию ограниченно пролиферирующих клеток-предшественников более дифференцированных опухолевых клеток. Поэтому несмотря на то что основная масса опухоли состоит из злокачественных клеток той или иной степени дифференцировки, ее рост и развитие определяются минорной популяцией ОСК [1]. Впервые существование ОСК в солидных опухолях было продемонстрировано на примере аденокарциномы молочной железы человека. М. Al-Hajj и соавт. показали, что из всех опухолевых клеток только небольшая популяция с фенотипом CD44⁺/CD24^{-/low} способна индуцировать развитие злокачественных новообразований у иммунодефицитных мышей [2]. На сегодняшний день

считается, что ОСК во многом определяют исход лечения онкологических заболеваний, так как именно эти клетки играют ключевую роль в прогрессии опухолевого процесса, в том числе в формировании метастазов [3].

ОСК характеризуются резистентностью к химио- и лучевой терапии. Известно, что устойчивость ОСК к облучению определяется высокой эффективностью репарации повреждений ДНК; состоянием пролиферативного покоя; высоким содержанием антиоксидантов (повышенная экспрессия генов, контролирующих синтез глутатиона, супероксиддисмутазы, каталазы); высокой активностью антиапоптотических сигнальных путей, в том числе STAT3, Wnt, Notch, Hedgehog, NF- κ B, PI3K/Akt/mTOR [4]. Все перечисленные особенности метаболизма обеспечивают выживаемость ОСК во время облучения и ускоренную пролиферацию этих клеток после радиационного воздействия.

В последние годы в связи с активным развитием корпускулярной радиотерапии становятся актуальными исследования радиочувствительности ОСК к плотноионизирующему излучению, в том числе к γ -нейтронному (γ, n) излучению. Согласно немногочисленным имеющимся данным, γ, n -излучение, в отличие от γ -излучения, не приводит к увеличению доли ОСК, что свидетельствует о более высокой радиочувствительности этих клеток к облучению нейтронами [5]. Это позволяет полагать, что нейтронная терапия будет иметь ряд преимуществ по сравнению с использованием γ -излучения в отношении воздействия на ОСК.

Исходя из вышесказанного, актуальной задачей является поиск эффективных способов элиминации ОСК, в том числе поиск препаратов, способных повышать их радиочувствительность к разным типам ионизирующего излучения. Одним из таких веществ может быть противодиабетический препарат метформин. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что метформин повышает радиочувствительность клеток немелкоклеточного рака легких [6]. Кроме того, Н. Hirsch и соавт. обнаружили, что метформин в концентрации 0.1–0.3 ммоль/л снижает количество ОСК в культурах клеток рака молочной железы различных линий и при этом не влияет на количество нормальных (неопухолевых) клеток при культивировании в течение 24–48 ч [7].

Известны два механизма противоопухолевого действия метформина. Прямой механизм связан с активацией АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК). Метформин, ингибируя комплекс I цепи переноса электронов, приводит к повышению соотношения АМФ/АТФ в клетке, в результате чего происходит активация АМФК. АМФК, в свою очередь, ингибирует внутриклеточный путь mTOR, который, как известно, играет ключевую роль в нерегулируемом росте злокачественных опухолей [8]. Косвенный механизм противоопухолевой активности метформина связан с уменьшением количества рецепторов к инсулину на опухолевых клетках и снижением активности инсулин-зависимых сигнальных путей, таких как PI3K/Akt/mTOR и MEK/ERK1/2. Эти эффекты приводят к ингибированию роста опухоли и ее метастатического потенциала [9].

В связи с этим целью настоящей работы было изучение влияния метформина на радиочувствительность клеток аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7, культивируемых в виде маммосфер, обогащенных ОСК, к γ - и γ, n -облучению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Культивирование клеток. Культуру маммосфер получали из клеток аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7, которые культивировали в среде DMEM (Gibco, США), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (HyClone, США) и 50 мкг/мл гентамицина (Life Technologies, США) при 37°C и 5% CO₂ в увлажненной атмосфере. Клетки снимали с подложки с помощью 0.05%-ного раствора трипсина в растворе Версена, центрифугировали в фосфатно-солевом буфере (ФСБ, Sigma-Aldrich, Германия) и помещали в концентрации 20 клеток/мкл в низкоадгезивные культуральные чашки (Corning Costar, США), содержащие среду DMEM/F12 без фенолового красного (Gibco, США) с добавлением 20 нг/мл EGF (Calbiochem, Германия), 10 нг/мл bFGF (PeproTech, США), 2% B27 (Gibco, США), 10 мкг/мл инсулина (Calbiochem, Германия), 4 мкг/мл гепарина (Serva, Германия), 50 мкг/мл гентамицина (Life Technologies, США) – полная ростовая среда. Через 6 дней формировались колонии сферической формы 50–150 мкм в диаметре – маммосферы, которые собирали центрифугированием, диссоциировали с помощью раствора протеаз TrypLe Express (Gibco, Дания) в соответствии с рекомендациями производителя на отдельные клетки и продолжали культивировать в низкоадгезивных условиях в полной ростовой среде.

Определение нетоксичной концентрации метформина для клеток маммосфер линии MCF-7. Маммосферы диссоциировали и клетки помещали в низкоадгезивные 6-луночные планшеты в количестве 50000 клеток/луночка (20 клеток/мкл) в среде DMEM/F12 без факторов и добавок, содержащую метформин (Sigma-Aldrich, США) в концентрациях 0; 0.2; 1; 5 и 25 ммоль/л, в трех параллелях. Через 24 ч все образцы центрифугировали и клетки помещали в свежую полную ростовую среду, не содержащую метформин. Через 6 сут после добавления препарата определяли количество клеток в образцах. Для этого маммосферы собирали центрифугированием, диссоциировали на отдельные клетки и количество клеток подсчитывали с помощью камеры Горяева. Количество клеток оценивали в процентах от необработанного контроля.

Облучение клеток. Маммосферы диссоциировали и готовили суспензию клеток в среде DMEM/F12 без факторов и добавок. За 1 ч до облучения к части образцов добавляли метформин (Sigma-Aldrich, США) в предварительно подобранной нетоксичной концентрации 0.25 ммоль/л. Клетки маммосфер подвергали действию γ -излучения на установке “ГУТ-200М” (источник ⁶⁰Co) в дозе 2 Гр при мощности дозы 0.75 Гр/мин. γ, n -Облучение проводили в дозе 1 Гр при мощности дозы 0.07 Гр/мин на горизонтальном экспери-

ментальном канале (ГЭК-1) реактора “ИР-8” НИЦ “Курчатовский институт”. Пучок нейтронов и γ -квантов формировался с помощью коллиматора из стали и борированного полиэтилена. Условия облучения и расчет поглощенных доз подробно описаны ранее [10]. Плотность нейтронного потока, приведенная к 1 МВт мощности реактора, равнялась $0.71 \pm 0.07 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$. Энергетический диапазон нейтронов – от 0.5 эВ до 10 МэВ. Расчетная (с использованием программного пакета Geant4) мощность поглощенной в образце дозы, приведенная к 1 МВт мощности реактора, равнялась $0.6 \pm 0.1 \text{ Гр/ч}$. Из них 0.2 Гр/ч обусловлено облучением нейтронами, а 0.4 Гр/ч – γ -квантами. Образцы клеток в тонкостенной пластиковой пробирке размещали непосредственно на выходе пучка из коллиматора. После облучения клетки культивировали в количестве 50000 клеток в лунке (20 клеток/мкл) в низкоадгезивных 6-луночных планшетах в полной ростовой среде в трех параллелях с сохранением концентрации метформина 0.25 ммоль/л в образцах, к которым препарат был добавлен до облучения. Через 24 ч после облучения все образцы центрифугировали и клетки помещали в свежую среду, не содержащую метформин.

Определение общего количества клеток. Через 6 сут после облучения определяли общее количество клеток в образцах. Для этого маммосферы собирали центрифугированием, диссоциировали на отдельные клетки, как описано выше, и количество клеток подсчитывали с помощью камеры Горяева.

Определение доли ОСК. Долю ОСК определяли с помощью проточной цитофлуориметрии как процент клеток с фенотипом $\text{CD44}^+/\text{CD24}^{-/\text{low}}$. Клетки центрифугировали в холодном буфере для окрашивания, состоящем из ФСБ, 0,1% азида натрия (Merck, Германия) и 0,1% бычьего сывроточного альбумина (Диаэм, Россия), и инкубировали в холодном буфере для окрашивания с мечеными флуоресцеин изотиоцианатом (ФИТЦ) мышиными моноклональными антителами к человеческому CD44 (клон: VJ18, Biolegend, США) и с мечеными фикоэритрином (ФЭ) мышиными моноклональными антителами к человеческому CD24 (клон: ML5, Biolegend, США) в разведении 1:20 в темноте при $+4^\circ\text{C}$ в течение 30 мин. Неспецифическое связывание оценивали при инкубации клеток интактной культуры маммосфер с антителами изотипического контроля, конъюгированными с соответствующими флуорохромами: мышиный IgG1, к меченный ФИТЦ (Biolegend, США), и мышиный IgG2a, к меченный ФЭ (Biolegend, США). Относительное содержание ОСК определяли среди клеток основной популяции, выделяемой на графике распределения клеток по прямому и боковому светорассея-

нию, с последующим исключением агрегатов. Для определения области, соответствующей положению клеток с фенотипом ОСК ($\text{CD44}^+/\text{CD24}^{-/\text{low}}$), курсор по оси X (CD44 -ФИТЦ) устанавливали по уровню области неспецифического связывания. Положение курсора по оси Y (CD24 -ФЭ) для определения клеток с низким уровнем антигена CD24 устанавливали на уровне 25% от средней интенсивности флуоресценции ФЭ клеток контрольной культуры маммосфер. Анализ проводили на приборе FACSCalibur (BD Biosciences, США, ресурсный центр молекулярной и клеточной биологии).

Определение количества ОСК. Используя полученные данные по общему количеству клеток и доле ОСК в культуре, рассчитывали количество ОСК в образцах по формуле: количество ОСК = общее количество клеток в образце \times доля ОСК/100%.

Статистический анализ. Обработку полученных результатов проводили с использованием t -критерия Стьюдента с помощью компьютерной программы Origin 8.1. Данные представляли в виде средних значений и стандартной ошибки среднего. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Культивирование клеток аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 в виде маммосфер в бессывороточной среде с добавлением необходимых факторов роста и специальных добавок, указанных в разделе “Материалы и методика”, позволяет получать культуры, обогащенные ОСК [11], что необходимо для исследования эффективности различных воздействий на эту субпопуляцию опухолевых клеток.

Первым этапом работы был выбор нетоксичной концентрации метформина для клеток такой культуры. Влияние препарата на выживаемость клеток маммосфер оценивали по изменению их количества путем подсчета в камере Горяева в зависимости от концентрации метформина, который удаляли через 24 ч культивирования, а клетки переносили в свежую полную культуральную среду.

Полученные результаты представлены на рис. 1.

Нетоксичная концентрация препарата не должна в выбранных условиях снижать выживаемость клеток более чем на 5% по сравнению с необработанным контролем. Как видно из графика дозовой зависимости на рис. 1, концентрация метформина 0.25 ммоль/л с учетом ошибки не приводила к снижению количества клеток маммосфер, превышающему 5%. Эту концентрацию считали нетоксичной и использовали во всех последующих экспериментах.

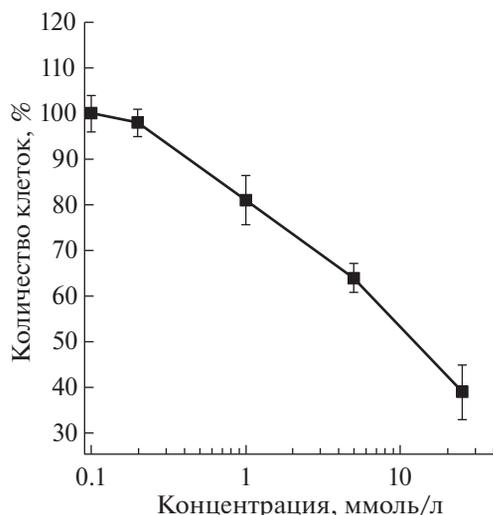


Рис. 1. Влияние метформина на выживаемость клеток линии MCF-7, культивируемых в виде маммосфер. К клеткам маммосфер добавляли метформин в концентрациях 0; 0.2; 1; 5 и 25 ммоль/л. Через 24 ч клетки отмывали от препарата. Через 6 сут после добавления метформина маммосферы диссоциировали и подсчитывали количество клеток в культуре.

Fig. 1. The effect of metformin on the survival of MCF-7 cells cultured as mammospheres. Metformin was added to mammospheres at concentrations of 0, 0.2, 1, 5, and 25 mmol/l. After 24 h, the cells were washed from the drug. Six days after the addition of metformin, the mammospheres were dissociated and the number of cells was counted.

Данные, полученные при исследовании влияния метформина на радиочувствительность культуры маммосфер линии MCF-7, к γ - и γ, n -облучению, оцениваемую по изменению числа клеток через 6 сут после облучения, представлены на рис. 2.

Присутствие метформина в концентрации 0.25 ммоль/л в течение 24 ч в ростовой среде не влияло на общее количество клеток маммосфер. γ -Облучение приводило к снижению общего количества клеток на 14%, а γ, n -облучение – на 60% относительно контроля. При совместном действии метформина и облучения общее количество клеток маммосфер уменьшилось на 47% относительно контроля в случае γ -облучения и на 77% относительно контроля в случае γ, n -облучения. Таким образом, после γ, n -облучения наблюдали достоверно ($p < 0.05$) более глубокое снижение общего количества клеток маммосфер, чем после γ -облучения, а метформин усиливал действие как редко-, так и плотноионизирующего излучения.

Долю ОСК в культуре маммосфер определяли с помощью проточной цитометрии как фракцию клеток с фенотипом CD44⁺/CD24^{-/low}. Примеры гистограмм, полученных при анализе доли ОСК в культуре маммосфер через 6 сут после γ - или

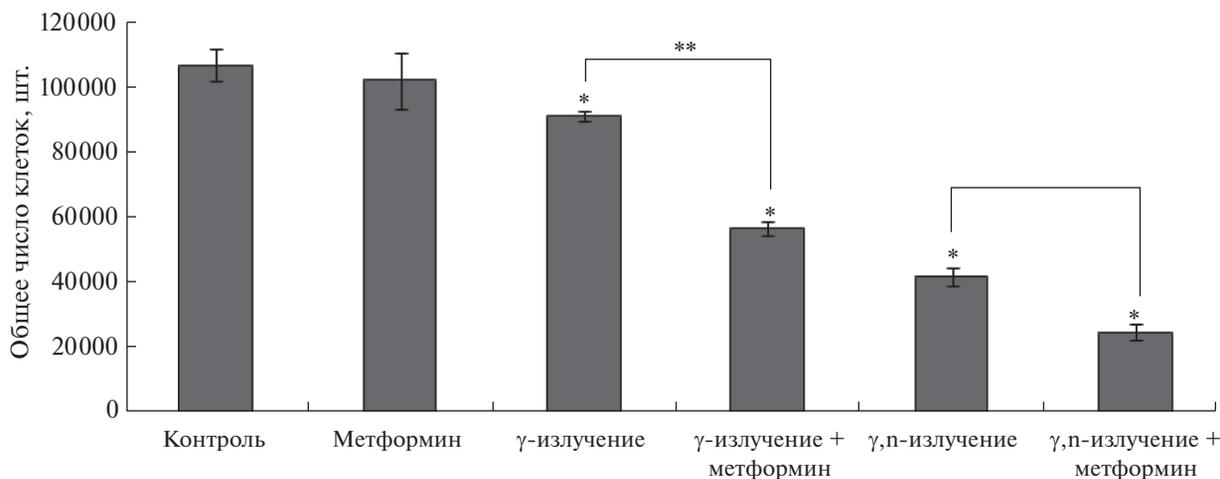


Рис. 2. Влияние γ - или γ -нейтронного (γ, n -) излучения и метформина по отдельности и совместно на общее количество клеток маммосфер. За 1 ч до облучения к части образцов добавляли метформин в концентрации 0.25 ммоль/л, затем клетки подвергали воздействию γ -излучения в дозе 2 Гр или γ, n -излучения в дозе 1 Гр. Суммарное время культивирования с препаратом составило 24 ч. Через 6 сут после облучения диссоциировали маммосферы и подсчитывали количество клеток в культуре.

* $p < 0.05$ отличия от контроля статистически значимы; ** $p < 0.05$ отличия между группами статистически значимы.

Fig. 2. The effects of an separate and combined exposure to γ - or γ, n -radiation and metformin on the total number of MCF-7 cells cultivated as mammospheres. One hour before irradiation, metformin was added to a part of the samples at a concentration of 0.25 mmol/l. Then the cells were exposed to γ -radiation at a dose of 2 Gy or γ, n -radiation at a dose of 1 Gy. The total time of cultivation with the drug was 24 h. Six days after irradiation, the mammospheres were dissociated and the number of cells was counted.

* $p < 0.05$ differences from the control are statistically significant; ** $p < 0.05$ differences between the groups are statistically significant.

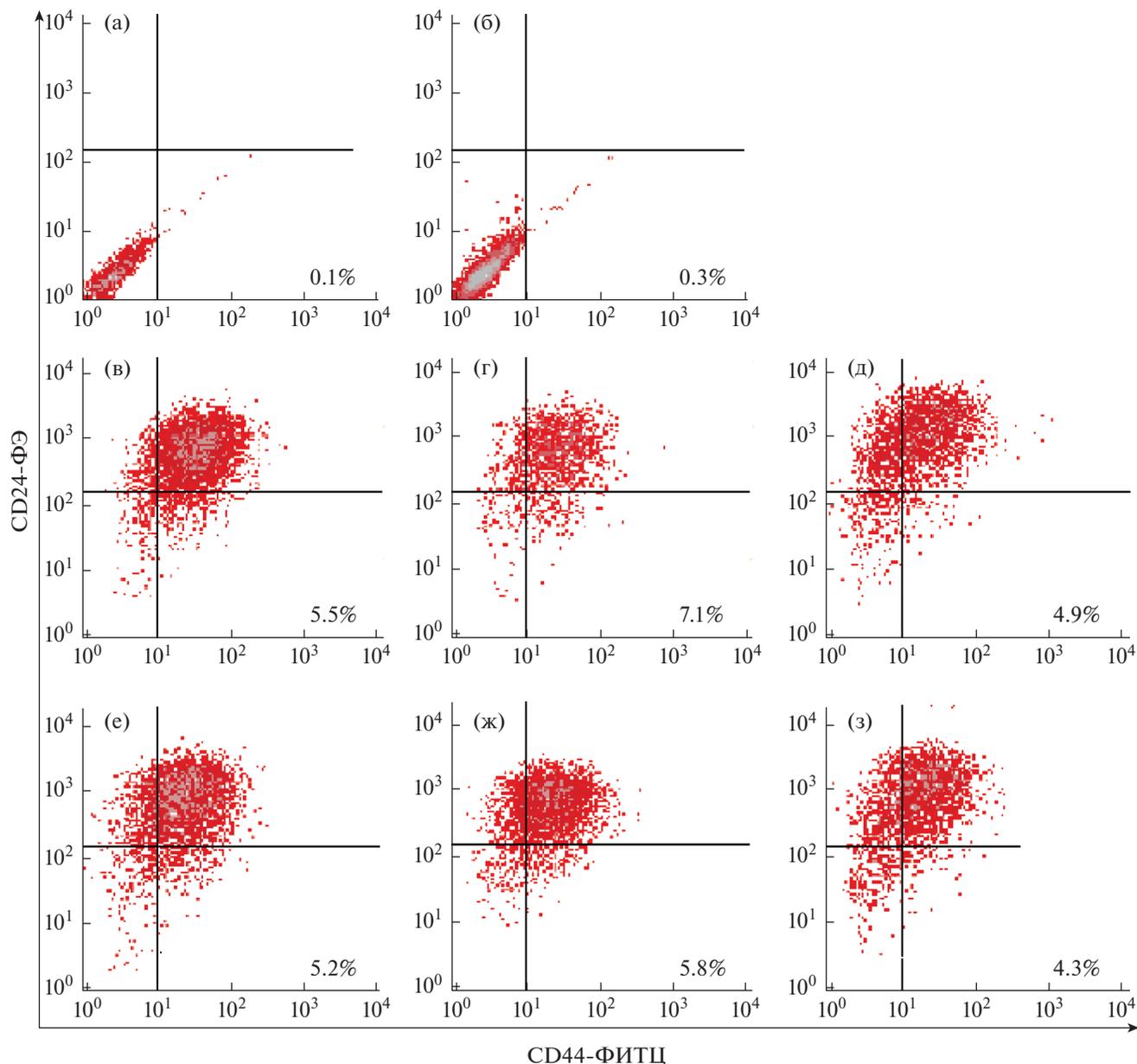


Рис. 3. Оценка аутофлуоресценции (а) и неспецифического связывания контрольной культуры маммосфер (б) и примеры определения доли ОСК в контрольной культуре (в), после воздействия γ -излучения (г), γ ,n-излучения (д), метформина (е), γ -излучения совместно с метформином (ж) и γ ,n-излучения совместно с метформином (з). Для определения доли ОСК за 1 ч до облучения к части образцов добавляли метформин в концентрации 0.25 ммоль/л, затем клетки подвергали воздействию γ -излучения в дозе 2 Гр или γ ,n-излучения в дозе 1 Гр. Суммарное время культивирования с препаратом составило 24 ч. Через 6 сут после облучения диссоциировали маммосферы и окрашивали клетки антителами к CD24 и CD44. Долю ОСК в культуре определяли как фракцию клеток с фенотипом $CD44^+/CD24^{-/low}$. По оси абсцисс – интенсивность флуоресценции ФИТЦ (CD44), отн. ед.; по оси ординат – интенсивность флуоресценции ФЭ (CD24), отн. ед. Цифрами указана доля ОСК в культуре.

Fig. 3. Assessment of autofluorescence (a) and non-specific binding of the control culture of mammospheres (b) and examples of determining the percentage of CSCs in a control culture (c), after exposure to γ -radiation (d), γ ,n-radiation (e), metformin (f), γ -radiation with metformin (g), γ ,n-radiation with metformin (h). One hour before irradiation, metformin was added to a part of the samples at a concentration of 0.25 mmol/l. Then the cells were exposed to γ -radiation at a dose of 2 Gy or γ ,n-radiation at a dose of 1 Gy. The total time of cultivation with the drug was 24 h. Six days after irradiation, the mammospheres were dissociated and the cells were stained with CD24 and CD44 antibodies. The CSCs was determined as the cells with the $CD44^+/CD24^{-/low}$ phenotype.

In the X-axis – the intensity of FITC fluorescence (CD44), rel. units. In the Y-axis – the intensity of PE fluorescence (CD24), rel. units. The numbers indicate the proportion of CSC in the culture.

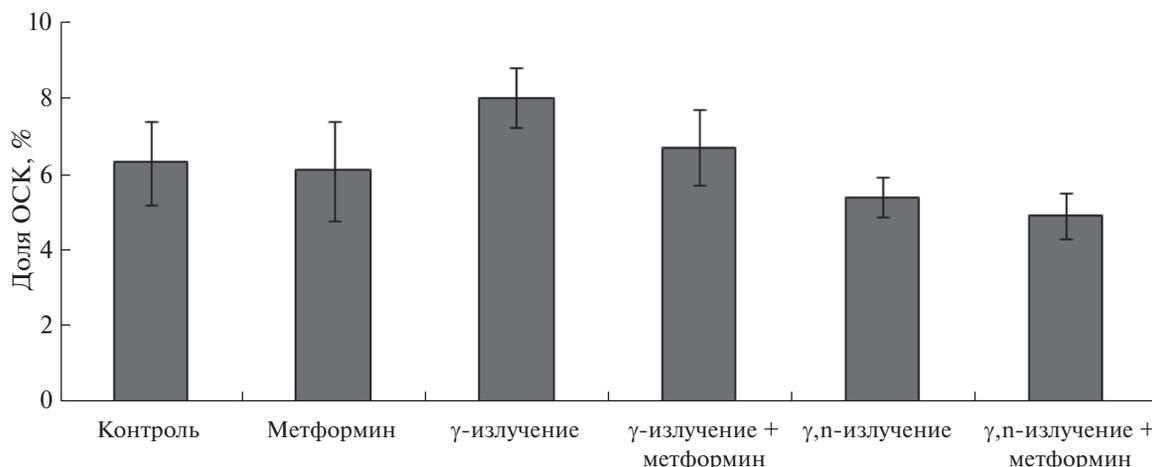


Рис. 4. Влияние γ- или γ-нейтронного (γ,n-) излучения и метформина по отдельности и совместно на долю ОСК в составе маммосфер.

Fig. 4. The effect of an separate and combined exposure to γ-or γ,n-radiation and metformin on the percentage of CSCs in mammospheres.

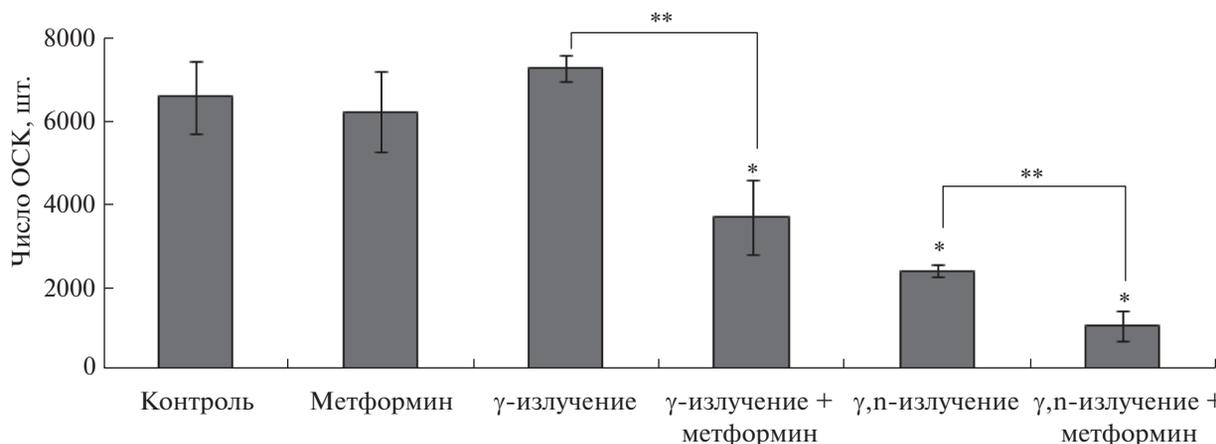


Рис. 5. Влияние γ- или γ-нейтронного (γ,n-) излучения и метформина по отдельности и совместно на количество ОСК в составе маммосфер. Количество ОСК рассчитывали, исходя из полученных данных по общему количеству клеток маммосфер и доли ОСК в культуре.

* $p < 0.05$ отличия от контроля статистически значимы; ** $p < 0.05$ отличия между группами статистически значимы.

Fig. 5. The effect of an separate and combined exposure to γ-or γ,n-radiation and metformin on the number of CSCs in mammospheres. The number of CSCs was calculated based on the obtained data on the total number of cells and the percentage of CSCs in the culture.

* $p < 0.05$ differences from the control are statistically significant; ** $p < 0.05$ differences between the groups are statistically significant.

γ,n-облучения без метформина и совместно с препаратом, представлены на рис. 3.

Средняя доля ОСК в контрольной культуре составила $6.3 \pm 1.1\%$, а в присутствии метформина — $6.1 \pm 1.3\%$. После действия γ- и γ,n-излучения средняя доля ОСК была равна 8.0 ± 0.9 и $5.4 \pm 0.5\%$ соответственно, а при совместном действии метформина и γ- или γ,n-излучения — 6.7 ± 1.0 и $4.9 \pm 0.6\%$ соответственно (рис. 4).

Средняя доля ОСК в контрольной культуре составила $6.3 \pm 1.1\%$, а в присутствии метформина —

$6.1 \pm 1.3\%$. После действия γ- и γ,n-излучения средняя доля ОСК была равна 8.0 ± 0.9 и $5.4 \pm 0.5\%$ соответственно, а при совместном действии метформина и γ- или γ,n-излучения — 6.7 ± 1.0 и $4.9 \pm 0.6\%$ соответственно (рис. 4).

Используя полученные данные об общем количестве клеток и доле ОСК, рассчитывали количество ОСК в образцах. Полученные результаты о влиянии γ- или γ,n-излучения и метформина по отдельности и совместно на количество ОСК в составе маммосфер представлены на рис. 5.

В выбранных условиях эксперимента метформин не оказывал влияния на количество ОСК в культуре необлученных маммосфер. После γ -облучения обнаружено незначительное увеличение количества ОСК — на 10% относительно контроля. При этом γ , η -облучение приводило к снижению количества ОСК на 63% относительно контроля. Таким образом, радиочувствительность ОСК, оцениваемая по их количеству, была достоверно ($p < 0.05$) выше к γ , η -облучению, чем к γ -облучению. При совместном действии метформина и γ -излучения количество ОСК снижалось на 44% относительно контроля, а при совместном действии препарата и γ , η -излучения — на 83% относительно контроля. Таким образом, добавление метформина в культуральную среду перед облучением клеток усиливало цитотоксический эффект обоих видов излучения, приводя к достоверно ($p < 0.05$) более глубокому уменьшению количества ОСК в составе маммосфер по сравнению с действием только излучения.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам, представленным на рис. 2 и 4, видно, что через 6 сут после γ -облучения общее количество клеток маммосфер линии MCF-7 достоверно уменьшается, тогда как количество ОСК незначительно увеличивается по сравнению с контролем, что свидетельствует о более высокой устойчивости ОСК к действию γ -излучения. Эти данные коррелируют с результатами исследований, в которых было обнаружено увеличение доли ОСК в разных типах опухолей после воздействия γ -излучения [12, 13].

В индуцированное излучением увеличение количества ОСК, помимо повышения активности указанных выше внутриклеточных каскадов, усиливающих пролиферацию клеток, определенный вклад может вносить активация эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) опухолевых клеток. Было показано, что под воздействием ионизирующего излучения возможно перепрограммирование более дифференцированных клеток опухоли, и их переход в пул ОСК [14].

ЭМП активируется в ответ на метаболический стресс и регулируется различными сигнальными молекулами, в том числе факторами роста (TGF- β , EGF) и связанными с ними белками внутриклеточных сигнальных каскадов (Wnt, Notch, Hedgehog, PI3K/Akt) [15].

В отличие от γ -облучения, γ , η -облучение приводило к достоверному снижению не только общего количества клеток маммосфер, но и количества ОСК по сравнению с контролем. Таким образом, показана более высокая радиочувствительность ОСК к γ , η -облучению. Полученные результаты позволяют полагать, что этот тип излучения будет

более эффективным в отношении элиминации ОСК, чем γ -излучение. Известно, что плотноионизирующее излучение приводит к образованию большого количества свободных радикалов и более сложных, трудно репарируемых двунитевых разрывов ДНК по сравнению с редкоионизирующим излучением, что может быть одной из причин более выраженного цитотоксического эффекта γ , η -излучения [16].

Метформин, добавленный к культуре маммосфер линии MCF-7 в нетоксичной концентрации, повышал радиочувствительность ОСК как к γ -, так и к γ , η -облучению, что выражалось в достоверном более глубоком снижении количества опухолевых клеток по сравнению с действием только излучения. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить, что радиосенсибилизирующее действие метформина в отношении ОСК опосредовано двумя путями. Первый путь связан с непосредственным увеличением повреждающего действия излучения на клетки. Ингибируя комплекс I цепи переноса электронов, метформин снижает синтез АТФ, в результате чего угнетаются процессы, требующие затраты энергии, в том числе репарация радиационных повреждений ДНК [17]. Также обнаружено, что метформин предотвращает активацию каталитической субъединицы ДНК-зависимой протеинкиназы (DNA-PKcs), что также приводит к снижению уровня репарации радиационно-индуцированных двунитевых разрывов ДНК [18]. Кроме того, ингибируя цепь переноса электронов, метформин увеличивает количество активных форм кислорода в клетках, которые способствуют увеличению повреждений ДНК, вызванных ионизирующим излучением [16]. Второй путь связан с угнетением механизмов, способствующих поддержанию пула ОСК и их выживанию после радиационного воздействия, в том числе ингибированию сигнального каскада PI3K/AKT/mTOR, который, как было сказано выше, играет важную роль в ускоренной репопуляции ОСК, а также осуществлении ЭМП.

Помимо указанных биохимических особенностей, радиоустойчивость ОСК в опухоли определяется их преимущественной локализацией в гипоксических нишах, что способствует выживанию ОСК во время лучевой терапии [19]. Являясь ингибитором цепи переноса электронов, метформин позволяет преодолеть радиорезистентность, связанную с гипоксическими условиями в опухоли, благодаря снижению использования молекулярного кислорода и накоплению его избытка в ткани [20]. Это позволяет ожидать, что метформин будет эффективен в качестве радиосенсибилизатора и на организменном уровне.

Нужно отметить, что общее количество клеток маммосфер после воздействия метформина и из-

лучения было на 38 и 41% меньше, чем после воздействия только γ - или γ, n -излучения соответственно. При этом количество ОСК, входящих в состав маммосфер, после воздействия метформина и излучения было на 49 и 54% меньше, чем после воздействия только γ - или γ, n -излучения соответственно. Эти результаты свидетельствуют о преимущественном влиянии метформина на радиочувствительность ОСК и позволяют рассматривать его в качестве сенсibilизатора ОСК как к γ -, так и γ, n -облучению.

При длительном приеме метформина в терапевтических дозах его максимальная концентрация в плазме составляет в среднем 2 мг/л или 0.013 ммоль/л, что в 20 раз меньше концентрации, использованной в нашем исследовании (40 мг/л или 0.25 ммоль/л). Тем не менее обзор токсикологических исследований показал хорошую переносимость метформина при однократном приеме высоких доз. Не было выявлено ни одного случая передозировки метформина со смертельным исходом, если концентрация препарата в плазме не превышала 50 мг/л [21]. Кроме того, в клиническом исследовании, проведенном Simon R. Lord и соавт., было показано, что метформин в терапевтических концентрациях угнетает окислительное фосфорилирование и ингибирует путь mTOR в злокачественных опухолях молочной железы [22]. Это позволяет полагать, что метформин будет оказывать радиосенсibilизирующее влияние на ОСК и в терапевтических дозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют заключить, что ОСК маммосфер линии MCF-7 обладают более высокой радиочувствительностью к γ, n -облучению, чем к γ -облучению, что позволяет ожидать более высокую эффективность нейтронной лучевой терапии в отношении элиминации ОСК. Перспективным радиосенсibilизатором, эффективным в отношении ОСК, является противодиабетический препарат метформин, так как показано, что он повышает радиочувствительность не только клеток маммосфер линии MCF-7, но и, в большей мере, ОСК маммосфер, как к γ -, так и γ, n -облучению.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность научным сотрудникам Курчатовского ядерно-физического комплекса А.Н. Стрепетову и Ю.Н. Панину за проведение облучения клеточных образцов на реакторе "ИР-8".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yang F, Xu J., Tang L., Guan X. Breast cancer stem cell: the roles and therapeutic implications // *Cell. Mol. Life Sci.* 2017. V. 74. № 6. P. 951–966. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2334-7>
2. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. № 7. P. 3983–3988. <https://doi.org/10.1073/pnas.0530291100>
3. Li F., Tiede B., Massagué J. et al. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis // *Cell Res.* 2007. V. 17. № 1. P. 3–14. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310118>
4. Lee S.Y., Jeong E.K., Ju M.K. et al. Induction of metastasis, cancer stem cell phenotype, and oncogenic metabolism in cancer cells by ionizing radiation // *Mol. Cancer.* 2017. V. 16. № 1. P. 10. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0577-4>
5. Матчук О.Н., Замулаева И.А., Селиванова Е.И. и др. Чувствительность клеток SP линии меланомы B16 к действию редко- и плотноионизирующего излучений // *Радиационная биология. Радиационная экология.* 2012. Т. 52. № 3. С. 261–267. [Matchuk O.N., Zamulaeva I.A., Selivanova E.I. et al. Sensitivity of melanoma B16 side population to low- and high-LET radiation // *Radiat. Biol. Radioecol.* 2012. V. 52. № 3. P. 261–267. (In Russ.)]
6. Storozhuk Y., Hopmans S.N., Sanli T. et al. Metformin inhibits growth and enhances radiation response of non-small cell lung cancer (NSCLC) through ATM and AMPK // *Br. J. Cancer.* 2013. V. 108. № 10. P. 2021–2032. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.187>
7. Hirsch H.A., Iliopoulos D., Tschlis P.N. et al. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission // *Cancer Res.* 2009. V. 69. № 19. P. 7507–7511. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2994>
8. Kalender A., Selvaraj A., Kim S.Y. et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner // *Cell Metab.* 2010. V. 11. № 5. P. 390–401. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.03.014>
9. Pollack M.N. Insulin, insulin-like growth factors, insulin resistance, and neoplasia // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. V. 86. № 3. P. s820–822. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.3.820S>
10. Арзуманов С.С., Сафронов В.В., Стрепетов А.Н. Определение поглощенной в биологическом образце дозы при смешанном гамма-нейтронном облучении // *Журн. техн. физики.* 2018. Т. 8. № 10. С. 1581–1584. [Arzumanov S.S., Safronov V.V., Strepetov A. Opredelenie pogloshhennoj v biologicheskom obrazce dozy pri smeshannom gamma-nejtронном obluchenii // *Zhurnal tehnicheckoj fiziki.* 2018. V. 8. № 10. P. 1581–1584. (In Russ.)]
11. Шуватова В.Г., Кувырченкова А.П., Семочкина Ю.П., Москалёва Е.Ю. Радиосенсibilизация опухолевых стволовых клеток аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7 с помощью никло-

- замида // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 6. С. 5–11. [Shuvatova V.G., Kuvyrchenkova A.P., Sjomochkina Yu.P., Moskaljova E. Yu. Radiosensibilizacija opuholevyh stvolovyh kletok adenokarcinomy molochnoj zhelezy cheloveka linii MCF-7 s pomoshh'ju niklozamida // Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. 2017. V. 62. № 6. P. 5–11. (In Russ.)]
12. Cho Y.M., Kim Y.S., Kang M.J. et al. Long-term recovery of irradiated prostate cancer increases cancer stem cells // *Prostate*. 2012. V. 72. № 16. P. 1746–1756. <https://doi.org/10.1002/pros.22527>
 13. Gomez-Casal R., Bhattacharya C., Ganesh N. et al. Non-small cell lung cancer cells survived ionizing radiation treatment display cancer stem cell and epithelial-mesenchymal transition phenotypes // *Mol. Cancer*. 2013. V. 12. № 1. P. 94. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-94>
 14. Lagadec C., Vlashi E., Della Donna L. et al. Radiation-induced reprogramming of breast cancer cells // *Stem. Cells*. 2012. V. 30. № 5. P. 833–844. <https://doi.org/10.1002/stem.1058>
 15. Pickup M., Novitskiy S., Moses H.L. The roles of TGFβ in the tumour microenvironment // *Nat. Rev. Cancer*. 2013. V. 13. № 11. P. 788–799. <https://doi.org/10.1038/nrc3603>
 16. Kim E.H., Kim M.S., Cho C.K. et al. Low and high linear energy transfer radiation sensitization of HCC cells by metformin // *J. Radiat. Res.* 2014. V. 55. № 3. P. 432–442. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrt131>
 17. Liu J., Hou M., Yuan T. et al. Enhanced cytotoxic effect of low doses of metformin combined with ionizing radiation on hepatoma cells via ATP deprivation and inhibition of DNA repair // *Oncol. Rep.* 2012. V. 28. № 4. P. 1406–1412. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1932>
 18. Zhang T., Zhang L., Zhang T. et al. Metformin sensitizes prostate cancer cells to radiation through EGFR/p-DNA-PKCS in vitro and in vivo // *Radiat. Res.* 2014. V. 181. № 6. P. 641–649. <https://doi.org/10.1667/RR13561.1>
 19. Junttila M.R., de Sauvage F.J. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response // *Nature*. 2013. V. 501. № 7467. P. 346–354. <https://doi.org/10.1038/nature12626>
 20. Zannella V.E., Dal Pra A., Muaddi H. et al. Reprogramming metabolism with metformin improves tumor oxygenation and radiotherapy response // *Clin. Cancer Res.* 2013. V. 19. № 24. P. 6741–6750. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1787>
 21. Dell'Aglio D.M., Perino L.J., Kazzi Z. et al. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus non-survivors: a systematic review of the literature // *Ann. Emerg. Med.* 2009. V. 54. № 6. P. 818–823. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.04.023>
 22. Lord S.R., Cheng W.C., Liu D. et al. Integrated Pharmacodynamic Analysis Identifies Two Metabolic Adaptation Pathways to Metformin in Breast Cancer // *Cell Metab.* 2018. V. 28. № 5. P. 679–688. e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.021>

Increasing the Radiosensitivity of MCF-7 Cancer Stem Cells Cultivated as Mammospheres to γ - and γ -neutron Irradiation with Metformin

V. G. Shuvatova^{a, #}, A. P. Kuvyrchenkova^a, Yu. P. Semochkina^a, and E. Yu. Moskaleva^a

^aNational Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia

[#]E-mail: Shuvatova_VG@nrcki.ru

Cancer stem cells (CSCs) are highly resistant to chemo- and radiotherapy. The aim of the work was to study the effect of metformin on the radiosensitivity of MCF-7 cells cultivated as mammospheres enriched with CSCs. One hour after the addition of metformin at a non-toxic concentration of 0.25 mmol/l, cells of mammospheres were exposed to γ -radiation at a dose of 2 Gy or reactor γ ,n-radiation at a dose of 1 Gy. After 24 hours of cultivation, the drug was removed. Six days after irradiation, the total number of cells was calculated by haemocytometer, then the percentage of CSCs with the CD44⁺/CD24^{-/low} phenotype was determined, and the number of CSCs in the samples was calculated. The exposure to γ ,n-radiation led to a significant decrease in both the total number of cells and CSCs compared with γ -radiation. The combined exposure to metformin and γ - or γ ,n-radiation led to significant decrease in both the total number of cells and CSCs compared with the exposure to γ - or γ ,n-radiation only ($p < 0.05$). Thus, γ ,n-radiation is more effective in respect to eliminating the MCF-7 CSCs than the γ -radiation. Metformin increases the sensitivity of the MCF-7 CSCs to γ - and γ ,n-radiation.

Keywords: cancer stem cells, breast adenocarcinoma, MCF-7 line, mammospheres, metformin, γ -radiation, γ ,n-radiation, radioresistance, radiosensitization

ИЗУЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ РАДИАЦИОННЫХ СИТУАЦИЙ

УДК 612.014.482:539.1.047:623.454.8

УСЛОВНЫЙ ПОЖИЗНЕННЫЙ РАДИАЦИОННЫЙ РИСК В НЕОДНОРОДНОЙ КОГОРТЕ ХИБАКУСЯ

© 2022 г. В. Ф. Обеснюк^{1,*}¹Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озерск, Россия

*E-mail: v-f-o@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2021 г.

После доработки 22.02.2022 г.

Принята к публикации 02.03.2022 г.

Предложен новый подход для ретроспективного группового анализа зависимости риска онкологической смертности от одновременного действия совокупности известных воздействующих факторов, включая ионизирующую радиацию. В отличие от сложившейся международной практики, когда для наблюдения используются годовые показатели интенсивности специфических событий, в качестве изучаемого показателя выбран условный пожизненный риск. Проверка работоспособности метода исследования выполнена на примере опубликованного регистра смерти жителей городов Хиросимы и Нагасаки, переживших атомную бомбардировку. Центральной идеей примененного способа анализа явился отказ от традиционных эвристических однофакторных моделей тренда показателей риска в пользу применения многофакторного анализа с использованием искусственных нейронных сетей в качестве автоматического генератора моделей риска. Достигнутое качество аппроксимации оказалось более высоким, что позволило идентифицировать значимые тренды, которые ранее были статистически неразличимы. По показателю пожизненного риска тренд “доза–риск” в неоднородной когорте лиц, переживших атомную бомбардировку, заметно отклоняется от линейной зависимости. Таким образом, линейный закон с единственным дозовым коэффициентом номинального риска может быть обоснован только при отказе от когортной парадигмы в пользу популяционных оценок в диапазоне сравнительно малых доз (примерно до 1000 мЗв) за счет усреднений по полу и возрасту на момент облучения. Как показано в исследовании, это вызвано влиянием конкурирующих неонкологических причин смерти с ростом дозы. По результатам наблюдения anomalously высоких спонтанных рисков онкологической смертности высказано предположение, что в опубликованных данных японского регистра учтены не все действовавшие в когорте факторы риска, что может быть причиной числового смещения оценок трендов.

Ключевые слова: риск, показатель, эпидемиология, фактор риска, конкуренция, косвенная оценка, смертность, нейросеть, когорта, страта, модель

DOI: 10.31857/S0869803122030080

В данной статье выполнен повторный ретроспективный анализ основных закономерностей изменения условного пожизненного риска онкологической смертности в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку в городах Хиросима и Нагасаки в 1945 г. Основной целью исследования является оценка избыточного радиационного дозового тренда онкологического риска на основе непосредственного описания счетных специфических событий с помощью нового статистического инструмента – искусственной нейронной сети (ИНС), в отличие от известных косвенных методов. Определение именно такого показателя лежит в основе действующих норм радиационной безопасности многих стран, участвующих в разработке регламентов работы с радиационно-опасными материалами в соответствии с рекомендациями Международной комиссии по

радиологической защите (МКРЗ) [1–3]. Этот же показатель является основным в действующих российских Нормах радиационной безопасности (НРБ) [4], в отличие от их старой редакции [5].

На первый взгляд постановка такой цели может показаться изрядно запоздавшей или оторванной от жизни, поскольку систематическое изучение вопросов действия ионизирующей радиации на биологические объекты ведется уже давно, по крайней мере, со второго Международного Конгресса по радиологии (с участием Рольфа Зиверта) в 1928 г. Кроме комиссии значительная часть экспертов с 1955 г. продуктивно работает под эгидой ООН в составе Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР), а также в составе специализированных институтов или подразделений национальных институтов

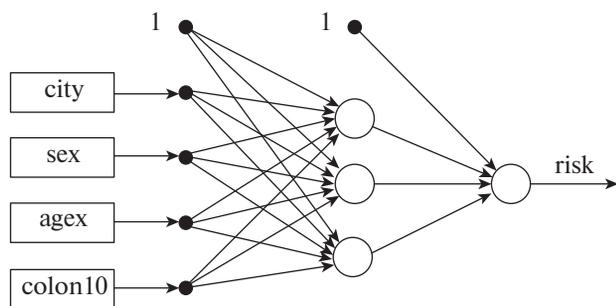


Рис. 1. Двухслойный перцептрон Румельхарта с “архитектурой 4+3+1” в качестве примера ИНС.

Fig. 1. Rumelhart’s two-layer perceptron with “4+3+1 architecture” as an ANN example.

разных стран. Результаты их деятельности, в основном, базируются на информации о последствиях облучения населения вследствие крупных радиационных катастроф, в частности, атомных бомбардировок японских городов Хиросима и Нагасаки. Содержательным мог бы также являться анализ последствий аварий и штатной работы на ПО “Маяк” (Челябинская область, Россия), Чернобыльской АЭС (Украина). Можно утверждать, что влияние радиации на онкологический риск изучалось гораздо более детально, чем влияние иных антропогенных воздействий, будь то химические вещества, биологические агенты или неионизирующая радиация. Однако МКРЗ вновь и вновь ставит задачу оценки атрибутивного (радиационного) тренда пожизненного риска [6, 7] в целях улучшения качества прогнозирования для различных условий облучения.

Причиной этого является сложившаяся неоднозначность толкования радиобиологических и социально-биологических понятий “риск”, “эффект”, “ущерб”, “вред”, “показатель риска”, “номинальный риск”, “абсолютный риск”, “относительный риск”, “индивидуальный риск” и т.п. Концептуальная путаница и смешение представлений о трендах “доза–риск” и “доза–эффект” отчетливо прослеживаются на протяжении всей радиобиологической науки.

С одной стороны, существует всем понятное определение риска как вероятности возникновения нежелательного события с учетом зависимости (модификации) величины от разных условий наблюдения [1], т.е. кумулятивной величины. С другой стороны, исторически сложилось так, что в качестве меры радиационного эффекта в эпидемиологии длительное время применялись иные показатели. Например, в основе российских НРБ [5] – сокращение продолжительности жизни онкологических больных, а в рекомендациях МКРЗ [2, 3] – избыточная (радиационно-обусловленная) годовая интенсивность онкологической смертности. Это ключевое понятие

Публикации 26 МКРЗ по странному стечению обстоятельств именовалось как риск, несмотря на то, что исчислялось как интенсивность риска – в долях за год. В тексте действующих российских НРБ (§ 2.3 [4]) годовой показатель риска также ошибочно назван пожизненным риском, и там же в одной фразе уравниваются понятия ущерба, эффектов и риска. На это же недвусмысленно указывают введение понятия верхнего допустимого предела годового риска (§ 30 [3]) и явное указание его величины 1:1000 в последующих разъяснениях (§§ С14, С16; рис. 2 в [2]), а также концепция коэффициента риска избыточной смертности, ошибочно поименованного в [3] как “risk factor”. Заметим, что авторы публикации [3] понимали, что интенсивность радиационно-онкологической смертности а) не поддается прямому наблюдению в силу морфологической неотличимости радиогенных раков от спонтанных; б) радиационные риски, как правило, не реализуются мгновенно, но возникают в виде отдаленных последствий, из-за чего избыточная интенсивность смертности выступает не просто как показатель (число), а как процесс. В этом случае эффект должен выражаться кумулятивно и исчисляться статистически, поэтому эксперты МКРЗ наряду с интенсивностью риска рассматривали понятие “total risk”, т.е. интегральный риск, а также связанное с ним кумулятивное по смыслу понятие ожидаемой эквивалентной дозы (§ 101, [3]) при внутреннем облучении от распада радионуклидов. Все это определенно указывает на намерения сформулировать нормы радиационной безопасности, в том числе, и для условий пролонгированного (в частности, профессионального) комбинированного радиационного облучения по результатам анализа последствий внешнего, однократного, равномерного и острого воздействия.

Таким образом, приблизительно с 1977 г. [3] в радиационной эпидемиологии возникла коллизия между исторически сложившейся практикой изучения текущих интенсивных показателей риска, используемых в ежегодных медицинских статистико-экономических отчетах, и требованием наблюдения истинного пожизненного риска для фундаментальной радиобиологии и защиты. Удивительно, но она до сих пор не получила своего прямого разрешения ни в Публикации-60 [2], ни в Публикации-103 МКРЗ [1]. Причина в том, что в настоящее время большинством исследователей все необходимые оценки пожизненного радиационного риска выполняются сугубо имитационными методами на основе численного расчета по эвристическим моделям [1, 2], не связанным прямо с биологическим механизмом канцерогенеза. Вычисления проводятся преимущественно в рамках линейной беспороговой гипотезы или в предположении о пропорциональности годовых показателей риска [8]. Создана

особая техника пересчета годовых показателей в показатель условного пожизненного риска [9–13] или в номинальный риск [1, 5]. В ее основе лежит интегральное соотношение [2, 10]:

$$LR(agex, D) = \int_{agex}^{\infty} h_c(a|agex, D)S(a|agex, D) da, \quad (1)$$

где $agex$ – возраст в момент острого однократного облучения; D – доза облучения; LR (lifetime risk) – пожизненный риск; h_c – годовой показатель смертности от рака в когортной возрастной группе a при условиях $agex, D$; $S(a|agex, D)$ – полная функция дожития в когортной страте $agex, D$ как функция возраста с условием наблюдения от момента $agex$ (т.е. с условием $S(agex|agex, D) = 1$). Очевидно, в случае принятия определения (1) радиационный риск представляет собой разность $ELR = LR(agex, D) - LR(agex, 0)$, т.е. является избытком над величиной спонтанного риска (excess lifetime risk). Отметим, что расчетные $LR(agex, D)$ и $ELR(agex, D)$ не являются в этом случае величинами, допускающими непосредственное наблюдение.

Важно, что прокрустов эвристический характер моделей $h_c(a|agex, D)$ и $S(a|agex, D)$ приводит к неконтролируемым систематическим смещениям в расчетах из-за применения гипотетических функций [5, 6, 11, 13]. Более того, иногда пересчет нацелен на определение других интегральных показателей – LAR (lifetime attributable risk), $REIC$, $REID$ (risk of exposure-induced cancer; risk of exposure-induced death), $RADS$ (risk of radiation-induced decrease of survival), которые (LAR , $REIC$, $REID$) не допускают прямого толкования или наблюдения. Подавляющее большинство статистических моделей, подробно описанных в публикациях экспертов НКДАР и МКРЗ, построено на предположении о том, что дозовый тренд годового показателя риска полностью идентичен дозовому тренду показателей условного пожизненного риска [8] (модель пропорциональных рисков [14]), несмотря на то, что первый по смыслу является “скользящей” оценкой по достигнутому возрасту, а вторые отнесены к объему выделенной субкогорты в начале периода наблюдения. Примечательно, что критика модельно-имитационного подхода периодически озвучивается самими экспертами [15]. В тексте основополагающего документа (§ 76, [2]) также имеется аналогичное указание: “... данные показывают, что ни мультипликативная модель радиационно-онкологической смертности, ни модель прогнозирования аддитивного риска не соответствуют адекватно структуре смертности после воздействия на маленьких детей”.

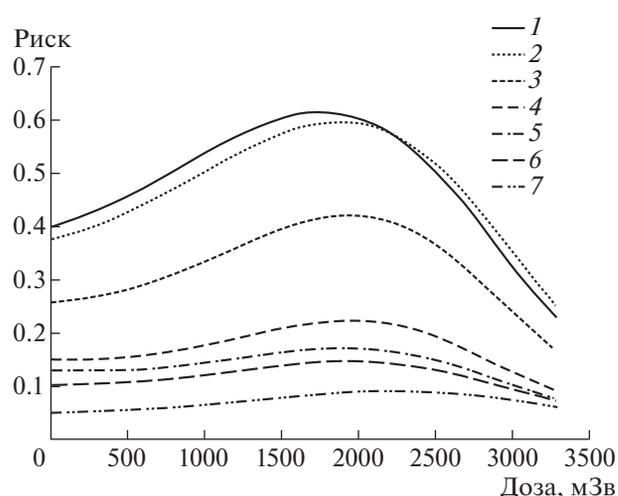


Рис. 2. Изменение риска смерти от солидного рака среди мужчин Нагасаки в интервале возрастов от $agex$ до 75 лет при изменении средневзвешенной эквивалентной дозы в стратах. Нумерация кривых соответствует следующим возрастам γ -нейтронного облучения: 1 – (0–5 лет); 2 – (10–15 лет); 3 – (20–25 лет); 4 – (30–35 лет); 5 – (40–45 лет); 6 – (50–55 лет); 7 – (60–65 лет).

Fig. 2. Change in the risk of death from solid cancer among Nagasaki men at the age range from $agex$ to 75 years with a change in the weighted average equivalent dose in strata. The numbering of the curves corresponds to the following ages of γ -neutron exposure: 1 – (0–5 years); 2 – (10–15 years); 3 – (20–25 years); 4 – (30–35 years); 5 – (40–45 years); 6 – (50–55 years); 7 – (60–65 years).

Между тем, условный пожизненный риск допускает практически прямую оценку, если для функции дожития подразумевается выполнение свойства $S(agex|agex, D) = 1$, т.е. риск рассматривается относительно выделенной субкогорты, привязанной к моменту острого радиационного воздействия (моменту начала наблюдения в когорте LSS). В этом случае его ближайшим аналогом является вполне наблюдаемый показатель распространенности изучаемого эффекта в однородной страте изучаемой когорты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Алгоритм статистического исследования. Фактически прямая статистическая оценка риска возникновения m случайных специфических событий за определенный период наблюдения в однородной выборке или субкогорте из n человек составляет $\tilde{\alpha} \approx m/n$, в то время как истинная величина α , по смыслу равная показателю условного пожизненного риска LR , является неизвестной. Равенства величин α и $\tilde{\alpha}$ при этом может и не наблюдаться, поскольку число реализаций бинарных специфических событий в однородной группе подчиняется биномиальному распределению.

нию с параметром α , что обычно вызывает значительный случайный разброс для m . Стохастические возмущения особенно мешают при изучении однократных выборок. Для редких событий они приводят к оценкам риска с относительной неопределенностью порядка $\varepsilon_\alpha \sim 2/\sqrt{m}$. Очевидно, чтобы получить оценку риска с неопределенностью около $\sim 10\%$, потребуется однородная выборка с 400 “случаями” и примерно 2000 наблюдениями. Собрать однородную выборку такого объема весьма затруднительно.

Отчасти эти трудности могут быть преодолены, если в нашем распоряжении имеется достаточно большая, пусть и неоднородная, выборка, состоящая из однородных страт, отличающихся друг от друга сочетанием определенных комбинаций факторов риска \mathbf{z} , которые детерминированно (в виде плавного тренда) влияли на фактический риск $\alpha = \alpha(\mathbf{z})$. Тогда можно попытаться отфильтровать независимые случайные возмущения в стратах, построив единую модель зависимости α от совокупности всех учтенных факторов риска. Разумеется, если факторов много, потребуется довольно сложная параметризованная модель $\tilde{\alpha} = \tilde{\alpha}(\mathbf{z}, \boldsymbol{\beta})$, у которой количество компонент в векторе параметров $\boldsymbol{\beta}$ будет сопоставимо или же будет превышать размерность вектора \mathbf{z} . Угадать такие модели эвристически довольно трудно, однако можно воспользоваться тем, что ожидаемые составляющие зависимости риска от факторов должны быть довольно хорошо предсказуемыми. Кроме того, при любых комбинациях факторов риска сам риск не может принимать отрицательных значений или превышать единицу. Указанным требованиям хорошо удовлетворяет логистическая функция и, соответственно, задача оценки функции $\tilde{\alpha} = \tilde{\alpha}(\mathbf{z}, \boldsymbol{\beta})$ становится похожа на логистическую регрессию риска по нескольким факторам. Этот подход может быть использован нами как прототип. Однако следует отказаться от традиционных лог-линейных моделей связи “факторы–риск” из-за их низкой адаптивности, а также в связи с невозможностью описания синергетических и антагонистических явлений в этом случае при одновременном действии разных факторов. В основе предложенного метода вместо указанных функций в качестве генератора моделей предлагается использовать ИНС типа “персептрон Румельхарта” [16], состоящую из формальных нейронов, с точки зрения системной техники представляющих собой адаптивные сумматоры, снабженные нелинейным (сигмоидным) звеном. Силы связей искусственных нейронов являются параметрами $\boldsymbol{\beta}$. Уже простейшая сеть из нескольких нейронов будет обладать более высокой адаптивностью по сравнению с лог-линейной моделью логистической регрессии при со-

хранении обобщающей способности. При этом применение сигмоидных функций активации нейронов позволяет автоматически ограничить риски на уровне $0 \leq \alpha(\mathbf{z}, \boldsymbol{\beta}) \leq 1$ на выходе сети. Установлено [17–19], что с помощью достаточно сложной ИНС можно сколь угодно точно вычислить любую непрерывную функцию векторного аргумента. Этот технический вывод базируется на строго доказанной возможности представления произвольной непрерывной функции нескольких переменных с помощью простых операций сложения, умножения и суперпозиции [18, 19]. В нашем случае при обработке стохастических наблюдений абсолютная точность, т.е. интерполяция наблюдений моделью, не только не нужна, но и вредна. Случайные возмущения должны быть отфильтрованы. Достаточно получить статистически значимую аппроксимацию основных трендов с помощью конечного числа операций, задаваемых структурой ИНС.

Описание источника данных. В качестве источника первичных данных использовался регистр когорты LSS (Life Span Study), т.е. когорты лиц, переживших атомную бомбардировку городов Хиросима и Нагасаки. Сгруппированная база данных о смертности находится в почти свободном доступе на сайте Института исследования радиационных эффектов в Японии – RERF (Radiation Effects Research Foundation, ранее известном как ABCC – Atomic Bomb Casualty Commission; <https://www.rerf.or.jp/en/library/data-en/>). В работе была использована последняя опубликованная версия регистра, хранящаяся в файле <lss14.zip>, на основе которой в 2012 г. был выполнен известный отчет “LSS Report 14” [20]. Упакованный файл содержит собственно регистр, каждая строка которого отвечала одной страте неклассической многофакторной таблицы сопряженности (версия с человеко-годами), командный скрипт для использования модулем AMFIT пакета программ эпидемиологического анализа EpiCure [21], а также лог-файл с результатом работы указанного скрипта. Поскольку целью исследования была оценка пожизненного риска, а не моделей показателя интенсивности онкологической смертности “hazard”, на оценку которых ориентирован модуль, в настоящем исследовании применялся только первый файл (база данных). Оценка показателей риска производилась до условного момента окончания наблюдения, определяемого возрастом 75 лет или возрастом смерти (для тех, кто умер раньше). Репер 75 лет выбран с целью сопоставимости наших расчетов с известными результатами исследования когорты LSS и с данными Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Особенностью структуризации информации в оригинальном регистре является группирование данных по восьми факторам, предположительно влияющим на оценки риска. Среди них – город

(*city*, две категории), пол (*sex*, две категории), расстояние до эпицентра (*gd3*, две категории), тип субкогорты (*ahs*, три категории), возрастная группа на момент острого облучения (*agex*, 15 категорий), достигнутый возраст (*age*, 21 категория), календарный период (*ctime*, 11 категорий), поглощенная доза на большинство эпидемиологически важных органов (*dose*, 22 категории). Итого 1829520 ячеек (страт), для которых можно было бы изучать наступление специфического исхода. Однако при общей численности когорты 86611 человек ясно, что большая часть страт многомерной таблицы не содержит ничего. Общее число ячеек с ненулевым числом человеко-лет наблюдения 53782. Из общего объема когорты к окончанию 2003 г. (календарный год окончания наблюдения) умерло 50349 человек. Из них часть наблюдений, связанная с событиями смерти и априорно не связанная с изменениями состояния здоровья, была нами исключена (так называемые внешние причины смерти – несчастные случаи, смерть от наводнений, убийств и т.п.). Оставшаяся субкогорта насчитывала 48118 умерших человек. Из них 6987 человек умерло от солидных раков в возрасте до 75 лет (около 14.5%). Всего же от того или иного солидного рака в выборке умерло 10889 человек (около 22.6%; онкологические причины смерти с кодами 140–199 по МКБ-9). Сводная информация об исследованной когорте дана в табл. 1.

В сформированной выборке при имеющемся количестве занятых ячеек большинство из них не содержит ни одного “случая”, что прямо указывает на избыточность стратификации. Очевидно, такой фактор, как *gd3*, грубо дублирующий поглощенную дозу, должен быть исключен. В случае анализа риска смерти от всех солидных раков также нет смысла рассматривать дозы на отдельные органы в силу относительно равномерного облучения жителей и строгой корреляции реконструированных органных доз. Кроме того, избыточная стратификация связана с учетом календарного периода внесения данных в объединенный регистр (*ctime*). Оправданным остается только различие страт по факторам *city*, *sex*, *agex*, *dose (colon10)* с учетом ограничения на предельный возраст наблюдения и достигнутый возраст смерти *age*. Анализ дозовой зависимости показателей смертности от всех солидных раков традиционно [21] производился по дозе *colon10* на толстую кишку в соответствии с дозиметрической системой реконструкции доз DS02. Укрупнение страт за счет исключения из описания ложных факторов позволило свести численность страт до 1193 шт., т.е. в среднем до 40–50 наблюдений и 7–10 “случаев” смерти от рака на одну страту. Даже при очень грубой относительной неопределенности для отдельных страт порядка ~100%, аналогичная величина неопределенности

Таблица 1. Основные характеристики рассматриваемой когорты
Table 1. The main characteristics of the cohort under consideration

Период наблюдения	с 01.10.1950 г. по 31.12.2003 г.
Коды онкозаболеваний как причины смерти (МКБ-9)	140–199
Событий смерти от всех причин (исключая внешние)	48188
Событий смерти с кодами 140–199 (солидный рак)	10889
Смерть от солидного рака до достижения 75 лет	6987
Диапазон возрастов дожития	от 3 нед до 88 лет
Соотношение числа наблюдений “Хиросима : Нагасаки”	33831 : 14357
Соотношение числа наблюдений “мужчины : женщины”	20930 : 27258
Эквивалентные дозы на толстую кишку	от 0 до 3280 мЗв

при идентификации обобщенных кривых “факторы–риск” ожидалась на уровне 5–6%.

Конструкция функционала оценки и особенности архитектуры ИНС. Для упрощения выполнения расчетов оптимальной модели байесовское правдоподобие $L(\beta|Data)$, трактуемое как плотность вероятности распределения оценок в пространстве параметров, связывалось с обобщенной девиацией $\Omega(\beta)$ удвоенным логарифмированием и обращением знака. С точностью до константы девиация имела три составляющих:

$$\Omega(\beta) = -2 \sum_i [m_i \ln(\tilde{\alpha}(z_i, \beta)) + (n_i - m_i) \ln(1 - \tilde{\alpha}(z_i, \beta))] + Bs(Data) + rSb(\beta), \quad (2)$$

где первое слагаемое – удвоенный логарифм фишеровского правдоподобия; i – индекс суммирования по стратам; $Bs(Data)$ – смещение первого слагаемого относительно точки насыщения девиации; r – параметр регуляризации/стабилизации; $Sb(\beta)$ – положительно определенная квадратичная функция параметров межнейронных связей модели, влияющая на априорное неинформативное их распределение, заданная до начала исследования и принимающая минимальное нулевое значение в рамках нулевой модели риска с постоянным значением последнего по всем 1193 стратам. Второе слагаемое определяется насыщенным значением первого слагаемого и на

Таблица 2. Селекция модельных ИНС при описании онкориска в когорте LSS в диапазоне возрастов от 0 до 75 лет

Table 2. Selection of ANN model in the description of oncological risk in the LSS cohort at the age range from 0 to 75 years

Число параметров	Архитектура	Минимальная девиация	AIC ¹
1	Н0	5404.2	5405.2
19	4 + 3 + 1	1277.3	1315.3
25	4 + 4 + 1	1255.4	1305.4
31	4 + 5 + 1	1234.3	1296.3
37	4 + 6 + 1	1222.2²	1296.2
43	4 + 7 + 1	1220.6	1306.6
49	4 + 8 + 1	1216.1	1314.1
26	4 + 3 + 2 + 1	1247.1	1299.1
31	4 + 3 + 3 + 1	1245.4	1307.4
33	4 + 4 + 2 + 1	1230.6	1296.6
40	4 + 5 + 2 + 1	1224.1	1304.1

¹Критерий Акаике.

²По критерию Уилкса модель 4 + 6 + 1 статистически почти эквивалентна модели 4 + 5 + 1 ($p = 0.06$), но с несколько меньшей девиацией; ей отдано предпочтение.

положение экстремума в пространстве параметров не влияет:

$$Bs(Data) = 2 \sum_i [m_i \ln(m_i/n_i) + (n_i - m_i) \ln(1 - m_i/n_i)]. \quad (3)$$

Третье слагаемое должно быть достаточно малым, чтобы сохранить неинформативный характер априорного распределения параметров, однако оно не должно обращаться в ноль, чтобы сохранить влияние на ограничение величины параметров межнейронных связей, иначе возможно “застревание” алгоритма поиска минимума девиации в локальных экстремумах функционала. В этом случае компромисса удастся добиться интерактивно, подбирая параметр регуляризации r так, чтобы вклад третьего слагаемого в функционал оценки $\Omega(\beta)$ не превышал 1–2 единиц перед применением теста “ χ^2 ”, что соответствует примерно одной степени свободы. В случае описания больших массивов данных можно надеяться, что нормированное байесовское правдоподобие будет приближаться к нормальному многомерному распределению, по крайней мере, в окрестности максимума. Тогда экстремальные оценки девиации вблизи точки минимума будут обладать свойствами распределения “ χ^2 ”, что позволит применять тест отношения максимальных правдоподобий и производить селекцию моделей аппроксимации риска [22, 23].

Пример простой двухслойной ИНС показан на рис. 1. Нетрудно подсчитать, что количество параметров по числу отображенных настраиваемых связей составило здесь 19 шт. Несмотря на простоту изображенной архитектуры, для решения типовых задач регрессии такое количество параметров уже довольно велико. Отсюда должно быть ясно, почему различные ИНС несложной архитектуры могут быть весьма адаптивны в качестве инструмента аппроксимации. Данные, подаваемые на входные точки ветвления сети, предварительно центрировались и нормировались для каждого фактора риска по всей выборке из базы данных.

Поиск минимума функционала (2) выполнялся на ЭВМ интерактивно путем сочетания различных алгоритмов. Стартовые условия обеспечивались параметрами нулевой гипотезы Н0 о постоянстве пожизненного риска с вычислением единственного ненулевого параметра смещения последнего нейрона на выходе сети. Дальнейшее улучшение решения (альтернатива Н1) достигалось итеративно путем комбинации метода случайного поиска параметров силы связей в режиме “генетического алгоритма” на начальной стадии и метода сопряженных направлений на завершающей стадии. Возможность “застревания” в локальных минимумах контролировалась путем неоднократного перезапуска итерационного процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Можно видеть (см. табл. 2), что практически любая ИНС с числом слоев, начиная от 2, уверенно демонстрирует наличие статистически значимых трендов по совокупности четырех ранее указанных факторов онкологического риска. Это означает, что исходная нулевая гипотеза о постоянстве пожизненного онкологического риска в когорте LSS не выдерживает проверки на статистическую значимость. Доля объясненной девиации составляет 77.4%, что примерно соответствует коэффициенту множественной корреляции около 0.88. Столь существенная связь должна быть заметна на графиках практически без статистической обработки. Из всех рассмотренных архитектур в качестве оптимальной по обобщающей способности (критерий Акаике) и качеству аппроксимации данных (тест отношения максимальных правдоподобий) выбираем двухслойную сеть 4 + 6 + 1, с которой связываем гипотезу Н1 о наличии факторных трендов.

В рамках Н1 структура выбранной ИНС позволяет сделать оценку силы влияния каждого из факторов риска на качество аппроксимации путем поочередного исключения проверяемых факторов. Тогда каждая альтернативная нейросетевая модель получается вложенной в Н1 (табл. 3),

Таблица 3. Проверка силы влияния факторов на качество аппроксимации
Table 3. Checking the strength of the factors influence on the approximation quality

Гипотеза	Описание	Число параметров	Минимальная девиация	Решение
H1	Основная (4 + 6 + 1)	37	1222.2	—
H11	H1 без “city”	31	1244.2	H11 отвергаем ($p = 0.0012$)
H12	H1 без “sex”	31	1384.2	H12 отвергаем ($p < 10^{-10}$)
H13	H1 без “agex”	31	5044.6	H13 отвергаем ($p < 10^{-10}$)
H14	H1 без “colon10”	31	1274.3	H14 отвергаем ($p < 10^{-8}$)

что позволяет применять тест Уилкса для их секции.

Нетрудно видеть, что более всего модель H1 может быть испорчена исключением переменной возраста на момент облучения. То есть самая тесная зависимость условного пожизненного риска связана с фактором *agex* (это можно было бы видеть уже из формулы (1)), а не с фактором дозы внешнего γ -нейтронного облучения, как можно ожидать, согласно утверждению § 38 публикации [3]: “... отклонения [риска] от среднего значения для всех возрастов и обоих полов не имеют большого значения”. В нашем исследовании подтвердилась также значимость учета фактора пола, характерная не только для радиогенных, но и для спонтанных рисков. Тенденция к усреднению показателей риска по полу и возрасту сохранилась в рекомендациях МКРЗ и до наших дней [1, 2], что может быть объяснено только стремлением МКРЗ построить систему радиационной защиты не применительно к индивидууму, но к аттестации рабочих мест, о которых заранее неизвестно, какого пола и возраста там окажется работник. Самая слабая, но все же статистически значимая связь ($p = 0.0012$) наблюдалась с фактором *city*. Напротив, несмотря на то, что учет этого фактора в стратификации базы данных RERF был заложен изначально, исследования показателей интенсивности риска [1–3, 24] ранее не выявило значимой зависимости от мест взрыва атомных бомб и их конструкции. Влиянием фактора *city* пренебрегали также и основоположники построения системы радиационной защиты на базе концепции пожизненного риска [2, 10] (см. формулу (1) данной статьи). Важно также отметить, что при числе степеней свободы $1156 = 1193 - 37$ минимальная остаточная девиация в случае сугубо случайного поведения стохастических остатков аппроксимации с вероятностью 90% должна была попасть приблизительно в диапазон от 1078.1 до 1236.2 (распределение “ χ^2 ”; крайние 5%-ные хвосты отсечены). Попадание минимальной девиации

практически на правую границу указывает на то, что в модели H1 список наиболее важных факторов представлен содержательно, но нельзя исключать также существования еще 2–3 факторов, не уступающих по важности величине “colon10” и не отраженных в рассмотренной базе данных RERF. Например, это мог быть фактор курения или жевания табака, влияние которого на канцерогенез в необлученной популяции общеизвестно. В когорте LSS массово курили не только мужчины, но и значительная часть женщин [24]. Нельзя исключать также погрешностей реконструкционной дозиметрии DS02, а также того факта, что группирование по дозовым категориям выполнено в базе данных RERF в одной дозиметрической системе (DS86), а сами средневзвешенные по страте дозы – указаны в другой.

На рис. 2–3 представлены результаты оценки собственно риска смерти от солидных раков $\tilde{\alpha} = \tilde{\alpha}(z, \beta)$ как функции четырех изученных факторов. В силу того, что это – гиперповерхность, которую невозможно целиком изобразить в виде плоского рисунка, вместо всей функции представлены только некоторые ее наиболее интересные сечения (полосы неопределенности не указаны).

ОБСУЖДЕНИЕ

Принципиальным отличием данного исследования является оценка группового риска, а не так называемого “индивидуального риска”, несмотря на требования публикаций МКРЗ 26 и 60 (§ 198, [2]), а также российских Норм радиационной безопасности [8]. Очевидная причина заключается в том, что использованная база данных RERF была изначально стратифицирована, т.е. разбита на предположительно однородные подгруппы. При этом групповой характер оценок риска сохранился бы даже в том случае, если бы регистр содержал индивидуальные данные, поскольку алгоритм биномиальной регрессии и его прототип – логистиче-

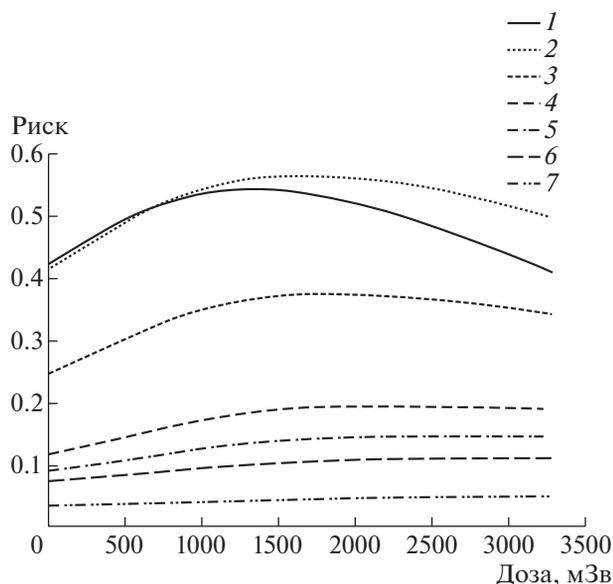


Рис. 3. Изменение риска смерти от солидного рака среди женщин Хиросимы в интервале возрастов от age_x до 75 лет при изменении средневзвешенной эквивалентной дозы в стратах. Нумерация кривых соответствует следующим возрастам гамма-нейтронного облучения: 1 – (0–5 лет); 2 – (10–15 лет); 3 – (20–25 лет); 4 – (30–35 лет); 5 – (40–45 лет); 6 – (50–55 лет); 7 – (60–65 лет).

Fig. 3. Change in the risk of death from solid cancer among Hiroshima women at the age range from age_x to 75 years with a change in the weighted average equivalent dose in strata. The numbering of the curves corresponds to the following ages of gamma-neutron exposure: 1 – (0–5 years); 2 – (10–15 years); 3 – (20–25 years); 4 – (30–35 years); 5 – (40–45 years); 6 – (50–55 years); 7 – (60–65 years).

ская регрессия – обладают свойством автогруппирования близких (в факторном пространстве) индивидуальных наблюдений. Кроме того, сама концепция оценки “индивидуального риска” при наблюдении солидных раков в когорте противоречит стохастической природе канцерогенеза, подразумевающей, что при одинаковом сочетании факторов риска в течение жизни у одного индивидуума рак может возникнуть, а у другого – нет. Благодаря этому экстремальное значение девиации (2) для любой модели с небольшим чис-

лом параметров не может достигать теоретически допустимого нулевого значения. Следовательно, если МКРЗ придерживается предположения о стохастическом характере канцерогенеза (§§ 21–23, 25, 27, 30; [2]), ее эксперты не имеют права на применение необоснованного понятия “индивидуальный риск”. Необходимо отметить, что такое требование почти соблюдается в Публикации 103 (§ 81, [1]): “...the policy of the Commission that its recommended ... risk coefficients should be applied to whole populations and not to individuals”. Однако оно до сих пор не изжито в российских НРБ (§ 2.3, [4]).

Индивидуально контролироваться могут только факторы риска. На качественном уровне – высокий/низкий – возможен также индивидуальный прогноз риска в зависимости от сочетания факторов в групповой модели, что позволяет оценить качество индивидуализированной классификации. Ее результаты показаны в табл. 4, из которой ясно, что, несмотря на хорошие групповые прогнозы, качество “индивидуального” прогнозирования не может быть лучше некоторых ограниченных значений.

Это никоим образом не характеризует рассмотренный алгоритм оценки с использованием искусственных нейронных сетей с негативной стороны. Действительной причиной этого является стохастическая природа развития смертельных онкологических заболеваний. Аналогичное качество индивидуальных прогнозов наблюдается и в нерадиационной медицине. Например, по утверждению президента Национального медицинского исследовательского центра А. Румянцева, до трети заключений о здоровье, типично наблюдаемых в практике индивидуального предсказания или диагностирования “средним” врачом [25], являются ложноположительными или ложноотрицательными. Выступая в 2006 г. в Москве на Национальном конгрессе терапевтов “Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации”, известный пульмонолог, акад. РАМН А.Г. Чучалин также заявлял, что “... в России практически каждый третий диагноз ставится врачами неверно”.

Таблица 4. Результат работы многофакторной регрессии в качестве классификатора
Table 4. The result of the multivariate regression as a classifier

Результат “индивидуального” прогнозирования	Факт смерти от солидного рака в интервале 0–75 лет	
	есть	нет
Выше $LR_{thr} = 0.128$	4552	14392
Ниже $LR_{thr} = 0.128$	2435	26809

Примечание. P-value $< 10^{-10}$ ($\chi^2 = 2286$); отношение шансов = 3.48 (95% ДИ: 3.30–3.67); чувствительность = 65% (“среднее качество”); специфичность = 65% (“среднее качество”); LR_{thr} – порог принятия решения о высоком риске.

Как можно видеть из рис. 2–3, вопреки концепции МКРЗ, при использовании предложенного статистического метода не наблюдается ожидаемый линейный или почти линейный дозовый тренд пожизненного радиационно-онкологического риска от дозы облучения с постоянным коэффициентом тренда, приблизительно одинаковым для групп лиц разного пола и возраста. В диапазоне доз до 1.0–1.5 Зв, существенном для обеспечения нормативов защиты, тренд почти линеен. Однако при более высоких кумулятивных дозах с их ростом может наблюдаться также и спад показателя риска, определенного в соответствии с представлениями о пожизненном онкологическом риске [1, 10]. Более того, как можно видеть на рис. 2, в стратах с дозами более 2.8 Зв (по данным дозиметрической системы DS02) у мужчин риск смерти от солидного рака может снижаться до значений ниже, чем в группе якобы необлученных лиц. Разумеется, здесь сразу же нужно отвергнуть фантастические объяснения о влиянии радиационного гормезиса [26] или даже эффекта выжигания стволовых клеток (“cell killing effect” – см. § B55 [2]). На самом деле снижение показателя условного пожизненного риска означает (см. табл. 5) снижение доли смертельных солидных раков, сопровождавшееся соответствующим увеличением дозозависимой доли случаев смерти от конкурирующих неонкологических причин, по каким-то обстоятельствам не связываемых МКРЗ и другими экспертными организациями с радиационным ущербом, и не отраженных явно на рис. 2–3. Данные о конкурирующих причинах смертности частично представлены в использованном регистре RERF. Качественный вывод о наличии конкуренции несложно сделать на основании разведочного анализа кумулятивных рисков (табл. 5). Можно видеть, что доля событий смерти от неонкологических причин, более половины которых связано с развитием патологии кровеносных сосудов, растет с дозой облучения по некому нелинейному закону с возможным порогом около 500 мЗв как для тканевого эффекта [1]. Установление более точной зависимости и наличия дозового порога требует отдельного исследования. Немонотонное поведение риска с ростом дозы на рис. 2–3, очевидно, может быть связано только с конкурирующим нелинейным дозовым трендом. Следует отметить, что российские НРБ-99 [5] первоначально отражали частичный вклад неонкологических заболеваний в радиационный риск, но в редакции НРБ-99/2009 [4] эти намеки были исключены.

Несмотря на наблюдаемое в настоящем анализе опровержение гипотезы о линейном росте фактического канцерогенного риска с дозой облучения, в целом выполненное исследование с определенными оговорками количественно не противоречит публикациям [1, 2], положенным в основу прин-

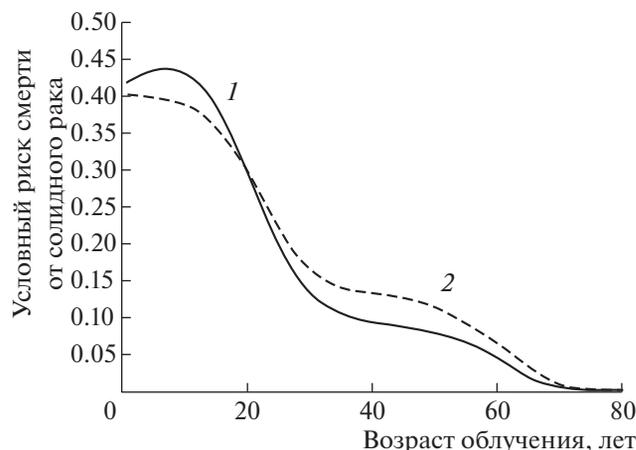


Рис. 4. Фоновый условный онкологический риск как функция возраста при облучении в разных подгруппах когорты LSS: 1 – женщины Хиросимы; 2 – мужчины Нагасаки.

Рис. 4. Background conditional cancer risk as a function of age at exposure in different subgroups of the LSS cohort: 1 – women of Hiroshima; 2 – men of Nagasaki.

ципов нормирования радиационного риска. Об этом можно судить по всей совокупности рис. 2–5. В частности, поведение радиочувствительности мужчин и женщин когорты Хиросимы и Нагасаки при учете всех видов солидного рака оказалось довольно близким (рис. 5). Если следовать рекомендациям [1] и провести популяционное усреднение по полу и возрасту для группы лиц, получивших одинаковую предельную эквивалентную дозу в 1 Зв равномерного облучения с понижающим фактором $DDREF = 2$, то мы действительно получим коэффициенты дозового тренда около $(4–5) \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$, близкие к известным номинальным коэффициентам риска [1]. В этом смысле следует признать, что рассмотренный алгоритм оценки условного пожизненного риска работоспособен, и главная цель публикации достигнута без применения имитационного моделирования динамики годовых показателей смертности от рака, т.е. непосредственно по первичным данным.

Как можно видеть, данный метод оценивания обладает преимуществами. Рисунки 2–5 демонстрируют явную (и нелинейную) зависимость коэффициентов риска и от возраста, и от пола, и от дозы, в то время как зависимость от пола и возраста экспертами пока еще дискутируется [6]. С учетом предпринимаемых усилий по совершенствованию концепции радиационного ущерба и повышению прозрачности методологии его расчета, отраженных в меморандуме МКРЗ [7], используя данный метод, можно получить и дополнительную информацию, которая ценнее вы-

Таблица 5. Сравнение конкурирующих трендов отношения рисков смерти (RR) за период наблюдения от 0 до 75 лет в подгруппах сильно-облученных и слабооблученных для трех классов причин смерти без учета возраста на момент облучения и пола

Table 5. Comparison of competing trends in the death risk ratio (RR) for the follow-up period from 0 to 75 years in the subgroups of highly-exposed and weakly-exposed for three classes of death causes without taking into account age at the time of exposure and gender

Граница доз D_{thr} , мЗв	Подгруппа $D > D_{thr}$		Подгруппа $D \leq D_{thr}$		RR	P -value
	умершие	“случаи”	умершие	“случаи”		
Смерть от солидного рака (коды 140–199 по МКБ-9)						
500	3462	690	44726	6297	1.42	$<10^{-10}$
750	2198	488	45990	6499	1.57	$<10^{-10}$
1000	1490	347	46698	6640	1.64	$<10^{-10}$
1500	718	184	47470	6803	1.79	$<10^{-10}$
2000	398	90	47790	6897	1.57	4×10^{-6}
2500	141	31	48047	6956	1.52	0.011
Смерть от рака системы кроветворения (коды 200–208 по МКБ-9)						
500	3462	100	44726	382	3.38	$<10^{-10}$
750	2198	80	45990	402	4.16	$<10^{-10}$
1000	1490	66	46698	416	4.97	$<10^{-10}$
1500	718	41	47470	441	6.15	$<10^{-10}$
2000	398	29	47790	453	7.69	$<10^{-10}$
2500	141	12	48047	470	8.70	$<10^{-10}$
Смерть от неонкологических причин (коды 280–289; 390–459; 460–608; 610–629; 001–139 по МКБ-9)						
500	3462	991	44726	12166	1.05	0.07
750	2198	623	45990	12534	1.04	0.26
1000	1490	426	46698	12731	1.05	0.26
1500	718	227	47470	12930	1.16	0.009
2000	398	134	47790	13023	1.24	0.004
2500	141	54	48047	13103	1.40	0.003

Примечание. Оценки относительного риска и достигнутого уровня статистической значимости даны в соответствии с традиционным тестом Пирсона, невзирая на его специфику толкования нулевой гипотезы.

вода о соответствии коэффициентов линейного дозового тренда.

Особенно важно отметить необычайно высокие значения якобы спонтанного риска (до 40–45% состава страт “необлученных”, рис. 3 и 4), что совершенно не согласуется с современными наблюдениями кумулятивного показателя риска заболеваемости солидными раками в диапазоне возрастов от 0 до 75 лет (по типу кумулятивного показателя Нельсона–Аалена (NA); см. табл. 6)

среди жителей префектуры Хиросима в Японии. Коды причин смерти – C00–75 с исключением немеланомных раков кожи (C44) по МКБ-10, что по видам солидного рака практически соответствует табл. 1. На примере женской части когорты Хиросимы в табл. 6 отчетливо видно, что наблюдается избыточный риск в отсутствие такого фактора, как действующее ионизирующее излучение. Для субкогорты Нагасаки оценки “спонтанного” онкологического риска тоже оказались необычно высокими как для мужчин (0.4013), так и для жен-

щин (0.3832). Это позволяет предположить, что указанные в базе данных RERF дозы описывают радиационное воздействие не исчерпывающим образом. Вероятнее всего, данный факт демонстрирует, что реконструкция доз в системе DS02 содержит систематические погрешности, либо имелось дополнительное радиационное воздействие, например, связанное с радионуклидным заражением местности или наведенной радиоактивностью. Случайные погрешности “измерения” индивидуальных доз в рамках DS86 и DS02 также оставляют желать лучшего – по оценкам авторов дозиметрических систем не менее 25–40% на уровне стандартного отклонения [27], т.е. почти до 100% расширенной неопределенности.

Вероятно, в табл. 6 мы наблюдаем разновидность статистического парадокса Симпсона [31], который несколько отличается от своего классического варианта. В классическом случае при наличии двух коррелирующих факторов, но фактическом отсутствии измерений для одного из них, весь наблюдаемый эффект ошибочно может быть приписан влиянию известного фактора. В нашем случае влияние отсутствующих в регистре измерений ошибочно приписано величине спонтанного риска. Тогда все результаты алгоритмической обработки будут иметь неконтролируемое числовое смещение, ставящее вопрос о доверии самому сгруппированному регистру из-за возможных ошибок стратификации (так называемая мисклассификация факторов риска). Что касается дополнительного радиационного воздействия, исторически, с самых первых дней после бомбардировки, этот фактор последовательно отвергался генералитетом армии США (L.R. Groves, генерал-лейтенант, руководитель Манхэттского проекта в 1942–1947 гг.) и физиками-теоретиками (J.R. Oppenheimer, W. Lawgense) в силу воздушного характера взрывов и небольшой массы распавшегося материала [32, 33]. Считается, что

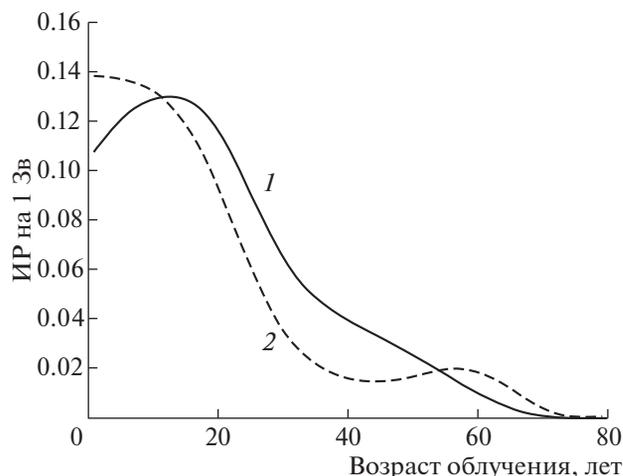


Рис. 5. Радиочувствительность разных подгрупп когорты LSS в виде непосредственного избыточного риска (ИР) у облученных в дозе 1000 мЗв по сравнению с необлученными при гамма-нейтронном воздействии: 1 – женщины Хиросимы; 2 – мужчины Нагасаки.

Fig. 5. Radio-sensitivity of different subgroups of the LSS cohort in the form of an immediate excess risk in those exposed at a dose of 1000 mSv compared to those not exposed with gamma-neutron impact: 1 – women of Hiroshima; 2 – men of Nagasaki.

над Хиросимой из 64 кг обогащенного урана-235 распалось только около 1%; над Нагасаки распалось около 20% из 6 кг плутония-239. Президент США Г. Трумэн полагал, что над Японией было использовано чистое оружие. Между тем генералу Гровсу еще до бомбардировки Японии – в период испытания первого атомного заряда на территории США близ Аламогордо – было прекрасно известно о возможных радиационных осадках. Об этом можно судить по готовности к эвакуации населения армией в период испытаний из районов потенциального заражения [33]. В дополне-

Таблица 6. Зарегистрированные величины кумулятивных показателей риска спонтанной смерти от солидного рака в префектуре Хиросима

Table 6. Registered values of cumulative risk rates for spontaneous death from solid cancer in Hiroshima Prefecture

Годы	Пол	Кумулятивный показатель (0–75 лет)			Источник
		NA	RADS	LR	
1950–2003	мужчины	–	–	0.3184	Ibid, LSS
	женщины	–	–	0.4106	
1991–1995	мужчины	0.4166	0.3407	–	[28]
	женщины	0.2255	0.2019	–	
1996–2000	мужчины	0.3902	0.3231	–	[29]
	женщины	0.2185	0.1963	–	
2008–2012	мужчины	0.3802	0.3163	–	[30]
	женщины	0.2243	0.2009	–	

ние к вопросу о сознательной дезинформации следует добавить малую изученность влияния радиационного заражения на здоровье, а также жесткую цензуру на изучение последствий бомбардировок в период 7-летней оккупации территории Японии. Вплоть до капитуляции цензуру о бомбардировках осуществляло даже правительство Японии. Важно также отметить, что эвакуация населения из районов бомбометания не производилась, а мужская его часть активно привлекалась к расчистке территории от завалов и к тушению пожаров в Хиросиме и Нагасаки, как после обычной бомбардировки. Что же касается доказательств наличия радионуклидного заражения, оно рассматривалось в небольшом количестве публикаций, библиография части которых приведена в книге [27], однако самая ранняя из них, касающаяся потенциального пролонгированного внутреннего облучения, относится к 1981 г. Очевидно, по столь запоздавшему наблюдению сколько-нибудь точное восстановление индивидуальных дозовых историй невозможно. В базу данных RERF эти сведения не были включены по причине слабой изученности заражения территории, пути поступления радионуклидов в организм и трудностей индивидуальной интерпретации полученной информации. Основная же масса экологических публикаций о Хиросиме и Нагасаки посвящена изучению характеристик внешнего облучения по результатам применения ретроспективной термомюлюминесцентной дозиметрии и нейтронно-активационного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, опираясь на полученные результаты исследования с использованием новой предложенной нейросетевой методики, с высокой долей вероятности можно констатировать, что за прошедшие полвека совершенно не потеряла своей практической значимости задача изучения влияния комбинированного (внешнего, внутреннего) и пролонгированного воздействия ионизирующей радиации на здоровье человека. Выводы, полученные на основании анализа результатов наблюдений за когортой LSS, не достаточны для создания норм радиационной безопасности, пригодных для любой профессиональной деятельности. Основные причины этого — однократность воздействия, игнорирование многофакторной природы радиационного риска, отсутствие данных дозиметрии, связанной с распадом радионуклидов, нечеткое различение понятий риска и ущерба.

Применение описанной методики делает очевидной необходимость строить систему радиационной защиты не только на данных регистра LSS, но и на результатах наблюдения других когорт, в которых учтено многообразие детально описан-

ных факторов риска. К учету многофакторной природы радиационного риска призывает также и главный комитет МКРЗ в своем меморандуме, планируя деятельность на ближайшее десятилетие: “Что касается следующих общих рекомендаций ... конкретные оценки риска будут доступны для большего числа органов/тканей и типов рака. Также должна существовать возможность количественно оценить заболеваемость раком для разных возрастных групп и отдельно для мужчин и женщин ... а не при текущем использовании упрощенных усредненных по возрасту и полу коэффициентов... Помимо соображений, связанных с раком, необходимо оценить другие последствия ... , такие как помутнение хрусталика глаза и заболевания системы кровообращения, с точки зрения причинения вреда” (§ 5.7, [34]).

Декларация интересов. В публикации используются данные, предоставленные с разрешения частного некоммерческого фонда RERF (Хиросима и Нагасаки, Япония). Фонд финансируется Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии и Министерством энергетики США (через Национальную академию наук). Выводы, содержащиеся в статье, принадлежат автору и не отражают научного мнения RERF или финансирующих его агентств.

БЛАГОДАРНОСТИ

Разработка метода являлась частью исследований, финансируемых Федеральным медико-биологическим агентством РФ (гриф “Радиогенный риск – 2018”).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ): Пер с англ. / Под общей ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. М.: ООО ПКФ “Алана”, 2009. 344 с. [ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Ann. ICRP 37 (2–4). 2007. 332 p.]
2. Рекомендации международной комиссии по радиологической защите 1990 года; Публикация 60, ч. 1 и 2. / Под ред. И.Б. Кеирим-Маркуса. М.: Энергоатомиздат, 1994. 200 с. [ICRP Publication 60. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Ann. ICRP 21 (1–3). 1991. 201 p.]
3. ICRP Publication 26. 1977 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Ann. ICRP 1 (3). 1977. 53 p.
4. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009) / Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы: СанПиН 2.6.1.2523-09 // М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с. [Normy radiacionnoj bezopasnosti (NRB-99/2009) / Sanitarno-epidemiologicheskie

- pravila i normativy: SanPiN 2.6.1.2523-09 // М.: Federal'nyj centr gigeny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2009. 100 с. (In Russ.)]
5. Нормы радиационной безопасности НРБ-99 СП 2.6.1.758-99 / Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации, 1999 г. 30 с. [Normy radiacionnoj bezopasnosti NRB-99 SP 2.6.1.758-99 / Utverzhdeny Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom Rossijskoj Federacii, 1999 g. 30 с. (In Russian)]
 6. The use of dose quantities in radiological protection: ICRP Publication 147. // Ann. ICRP. 2021. V. 50. № 1. 82 p.
 7. ICRP. Radiation Detriment Calculation Methodology: Draft report for public consultation [Electronic resource]. Mode of access: <https://icrp.org/page.asp?id=470>. Date of access: 18.06.2021.
 8. *Pierce D.A.* Statistical aspects on RERF cancer epidemiology // National Research Council. Effects of Ionizing Radiation: Atomic Bomb Survivors and Their Children (1945-1995). Washington, DC: The National Academies Press, 1998. 400 p.
 9. *Vaeth M., Pierce D.A.* Calculating excess lifetime risk in relative risk models // Environ. Health Perspect. 1990. V. 87. P. 83–94.
 10. *Thomas D., Darby S., Fagnani F. et al.* Definition and estimation of lifetime detriment from radiation exposures: principles and methods // Health Phys. 1992. 63. № 3. P. 259–272.
 11. *Kellerer A.M., Nekolla E.A., Walsh L.* On the conversion of solid cancer excess relative risk into lifetime attributable risk // Radiat. Environ. Biophys. 2001. 40. № 4. P. 249–257.
 12. *Ulanowski A., Kaiser J.C., Schneider U., Walsh L.* Lifetime radiation risk of stochastic effects – prospective evaluation for space flight or medicine // Ann. ICRP. 2020. Dec. 49 (1_suppl). P. 200–212.
 13. *Сокольников М.Э., Востротин В.В., Ефимов А.В. и др.* Пожизненный риск смерти от рака легкого при ингаляции плутония-239 // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 1. С. 27–31. [*Sokol'nikov M.E., Vostrotin V.V., Efimov A.V. et al.* Pozhiznennyj risk smerti ot raka legkogo pri ingalyacii plutoniya-239 // Medicinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2017. T. 62. № 1. С. 27–31. (In Russ.)]
 14. *Cox D.R.* The regression analysis of binary sequences // J. Royal Stat. Soc. Ser. B (Methodological). 1958. V. 20. № 2. P. 215–242.
 15. *Boice J.D.* Models, models everywhere – Is there a fit of lifetime risks? // J. Nat. Cancer Inst. 2010. 102. № 21. P. 1606–1609.
 16. *Rumelhart D.E., Hinton G.E., Williams R.J.* Learning representations of back-propagations errors // Nature (London). 1986. V. 323. P. 533–536.
 17. *Stone M.N.* The Generalized Weierstrass Approximation Theorem // Math. Mag. 1948. V. 21. P. 167–183, 237–254.
 18. *Колмогоров А.Н.* О представлении непрерывных функций нескольких переменных в виде суперпозиции непрерывных функций одного переменного // Докл. АН СССР. 1957. Т. 114. № 5. С. 953–956. [*Kolmogorov A.N.* O predstavlenii nepreryvnyh funkcij neskol'kih peremennyh v vide superpozicii nepreryvnyh funkcij odnogo peremennogo // Dokl. AN SSSR. 1957. T. 114. № 5. С. 953–956. (In Russ.)]
 19. *Арнольд В.И.* О представлении функций нескольких переменных в виде суперпозиции функций меньшего числа переменных // Мат. просвещение. 1958. Вып. 3. С. 41–61. [*Arnol'd V.I.* O predstavlenii funkcij neskol'kih peremennyh v vide superpozicii funkcij men'shego chisla peremennyh // Mat. prosveshchenie. 1958. Vyp. 3. S. 41–61. (In Russ.)]
 20. RERF. Life span study report 14. Cancer and noncancer disease mortality data, 1950–2003. [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.rerf.or.jp/en/library/data-en/>. Date of access: 18.06.2021.
 21. *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.
 22. *Wilks S.S.* The Large-Sample Distribution of the Likelihood Ratio for Testing Composite Hypotheses // Ann. Math. Stat. 1938. V. 9. P. 60–62.
 23. *Kullback S., Kupperman M., Ku H.H.* Tests for contingency tables and Markov chains // Technometrics, 1962. V. 4. № 4. P. 573–608.
 24. Radiation Effects Research Foundation. A Brief Description. / Hiroshima: RERF, 2016. 53 p.
 25. Треть онкологических диагнозов в регионах ошибочны // Независимое информационное агентство “Весьма”. 6 марта 2020. [Electronic resource]. Mode of access: <https://vesma.today/news/>. Date of access: 18.06.2021.
 26. *Булдаков Л.А., Калистратова В.С.* Радиационное воздействие на организм – положительные эффекты. М.: Информ-Атом, 2005. 246 с. [*Buldakov L.A., Kalistratova V.S.* Radiacionnoe vozdejstvie na organizm – polozhitel'nye efekty. М.: Inform-Atom, 2005. 246 s. (In Russ.)]
 27. National Research Council 2001. Status of Dosimetry for the Radiation Effects Research Foundation (DS86). Washington, DC: The National Academies Press, 2001. 210 p.
 28. Cancer Incidence in Five Continents. V. VIII. / Eds D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay, L. Teppo and D.B. Thomas. Lyon: IARC, 2002.
 29. Cancer Incidence in Five Continents. V. IX. / Eds M.P. Curado, B. Edwards, H.R. Shin, H. Storm, J. Ferlay, M. Heanue and P. Boyle. Lyon: IARC, 2007.
 30. Cancer Incidence in Five Continents. V. XI. / Eds F. Bray, M. Colombet, L. Mery, M. Pineros, A. Znaor, R. Zanetti and J. Ferlay. Lyon: IARC, 2021.
 31. *Reintjes R., de Boer A., van Pelt W., de Groot J.M.* Simpson's paradox: An example from hospital epidemiology // Epidemiology. 2000. V. 11. P. 81–83.
 32. *Lawrence W.* No radioactivity in Hiroshima ruin // The New York Times. 1945. September 13.
 33. *Гровс Л.* Теперь об этом можно рассказать. М.: Атомиздат, 1964. 232 с. [*Grows L.R.* Now it can be told: The story of Manhattan project. NY: Harper and Brothers, 1962]
 34. *Clement C., Rühm W., Harrison J. et al.* Keeping the ICRP Recommendations Fit for Purpose // J. Radiat. Prot. 2021. V. 41. № 4. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac1611>

Conditional Lifetime Radiation Risk in a Heterogeneous Hibakusha Cohort

V. F. Obesnyuk^{a,#}

^a*Southern Urals Biophysics Institute FMBA, Ozyorsk, Russia*

[#]*E-mail: v-f-o@mail.ru*

A new design of a retrospective group analysis of the dependence of the oncological death risk on the simultaneous action of a known influencing factors set, including ionizing radiation, is proposed. The conditional lifetime risk is chosen as the studied rate in contrast to the broad international practice, when the annual intensity rates of specific events are used for observation. The efficiency of the research method was tested on the example of the published death register of Hiroshima and Nagasaki residents, who survived after the atomic bombing. The central idea of the applied method of analysis was the rejection of traditional heuristic single-factor models of the risk rates in favor of the use of multi-factor artificial neural networks as an automatic generator of risk models. The achieved approximation quality turned out to be higher, which allowed us to identify any significant trends that were previously statistically indistinguishable. According to the indicator of lifetime risk rate, the “dose–risk” trend deviates significantly from a linear relationship in a heterogeneous cohort of people who survived the atomic bombing. The linear law with a single dose coefficient of nominal risk can be justified only if the cohort paradigm is abandoned in favor of population estimates in the range of relatively small doses (up to about 1000 mSv) due to averaging by sex and age at exposure. The main reason is the influence of competing non-oncological causes of death with increasing dose. Based on the observation of abnormally high spontaneous risks of cancer mortality, it is assumed that not all active risk factors are taken into account in the published Japanese register. This may be the reason for the mathematical bias of trend estimates. The conclusion is based on the observation of abnormally high spontaneous risks of cancer mortality.

Keywords: risk, rate, epidemiology, risk factor, competing risks, indirect estimation, mortality, neural network, cohort, stratum, model

КОМБИНИРОВАННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

УДК 591.1:577.1:57.084.1:599.323.4:537.86:546.214:57.042

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА КРЫС ОЗОНА И ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ ПРИ РАБОТЕ ЭЛЕКТРОРАЗРЯДНОЙ УСТАНОВКИ

© 2022 г. Н. Н. Гавриш¹, И. Б. Ушаков², С. Г. Максимов¹, С. Ю. Перов^{3,*}, О. В. Белая³¹ *Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад Московской обл., Россия*² *Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва, Россия*³ *Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова, Москва, Россия***E-mail: perov@irioh.ru*

Поступила в редакцию 07.06.2021 г.

После доработки 11.02.2022 г.

Принята к публикации 02.03.2022 г.

Представлены результаты пилотного исследования биологических эффектов комбинированного воздействия импульсных ЭМП и озона на подопытных животных. В эксперименте у лабораторных крыс-самцов массой 260–280 г через 40 мин после воздействия факторов при работе электроразрядной установки (ЭРУ) в течение 100 мин оценивали общее состояние, ориентировочно-исследовательскую активность, патоморфологические и гематологические показатели, маркеры антиоксидантной системы крови. У животных опытной группы, которые подвергались комбинированному воздействию озона и ЭМП, после окончания экспозиции наблюдали угнетение поведения, выраженную пиломоторную реакцию, осветление окраски гематологических проб и увеличение более чем в 4 раза периода автоматизма деятельности препаратов сердца по сравнению с животными из группы “мнимого воздействия”. По уровням биохимических маркеров выявили тенденцию к активизации систем антиоксидантной защиты. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения комбинированного воздействия факторов, генерируемых в воздухе электрическими разрядами, в интересах разработки гигиенических нормативов и мероприятий по защите работающих от воздействия факторов, а также оценки перспективы совместного использования озона и широкополосных электромагнитных полей в терапевтических целях.

Ключевые слова: коронный разряд, широкополосные электромагнитные поля, озон, комбинированное действие на организм, электроразрядная установка

DOI: 10.31857/S0869803122030122

До настоящего времени остается актуальным вопрос оценки и регламентации воздействия широкополосных сложномодулированных электромагнитных полей (ЭМП) в широком диапазоне амплитудно-частотных характеристик, а также изучения биологических эффектов ЭМП специфичных режимов генерации. Отмечаются назревшие практическая необходимость и целесообразность разработки методического подхода для гигиенической регламентации комбинированного воздействия излучений при образовании коронных электрических разрядов как разновидностей источников немодулированных импульсных ЭМП [1].

Импульсный разряд (в частности, стримерный коронный разряд) возникает между двумя электродами при импульсном напряжении длительностью от сотен наносекунд до единиц микросе-

кунд. При этом в плазме газового разряда в окружающей воздушной среде образуются различные ионы. На важное значение этих аэроионов в жизнедеятельности живого организма сотрудники Центральной научно-исследовательской лаборатории ионификации во главе с А.Л. Чижевским обратили внимание еще в 20-х годах прошлого столетия. Терапевтическое действие отрицательно заряженных аэроионов выявили и начали активно использовать в различных сферах промышленности и медицине более полувека назад [2, 3]. В частности, Наркомздрав СССР, и позднее Минздрав СССР, в 1959 г. рекомендовали для широкого внедрения метод аэроионотерапии, разработанный А.Л. Чижевским, как один из способов физиотерапии [4]. Однако впоследствии при дальнейшей эксплуатации применяемых “электроэффлювиальных аэроионизаторов” бы-

ли выявлены и неблагоприятные эффекты воздействия аэроионов для здоровья человека. Это обусловило необходимость разработки гигиенических требований к аэроионному составу воздуха производственных и общественных помещений, а также регламентации продолжительности указанного воздействия [5].

При работе электроразрядной установки (ЭРУ) происходит образование озона, который, в отличие от атомарного кислорода, является относительно устойчивым соединением и самопроизвольно разлагается при высоких концентрациях [6]. Таким образом, при эксплуатации подобных установок человек может подвергаться сочетанному воздействию факторов различной природы.

Изучение комбинированного воздействия факторов окружающей и производственной среды на организм человека является важной медико-биологической проблемой. Отмеченные в работе [7] объективные трудности изучения данной проблемы заключаются в недостаточной разработанности теории, описывающей основные принципы взаимодействия организма с комплексом факторов, действующих одновременно или последовательно. Это обуславливает приоритетность эмпирического пути изучения указанного эффекта, сопряженного с обоснованием комбинаций при планировании эксперимента.

Одним из основных неблагоприятных физических факторов, возникающих при работе электростанций, являются импульсные ЭМП, которые при разряде имеют широкополосный характер, включая как низкочастотные составляющие спектра, так и радиочастотные компоненты [8]. Медико-биологическое действие импульсных ЭМП, как широкополосных излучений, изучено слабо, что обусловлено как отсутствием тепловых эффектов, так и их кратковременным действием. Однако исследователи не исключают возможности возникновения эффектов на клеточном уровне, в частности, на процессы поляризации мембран [9], а также изменений активности нейронов при достаточно мощных импульсах ЭМП [10, 11].

Учитывая импульсный режим работы подобных установок, гигиеническая оценка факторов производственной среды должна проводиться в соответствии с установленными требованиями [12].

В Российской Федерации озон отнесен к первому классу опасности вредных веществ. Максимальная разовая предельно допустимая концентрация (ПДК) в атмосферном воздухе населенных мест 0.16 мг/м^3 . ПДК в воздухе рабочей зоны составляет 0.1 мг/м^3 , а среднесуточная ПДК не должна превышать 0.03 мг/м^3 [13]. При этом обонятельный порог концентрации восприятия человеком озона в воздухе около 0.01 мг/м^3 .

Исследования *in vitro* показали, что при взаимодействии с клетками организма озон окисляет

жиры и образует пероксиды. По действию озон можно сравнить с антибиотиками, с той разницей, что он не имеет побочного негативного влияния на органы пищеварительной системы [14].

Установлено, что при высоких концентрациях озона в воздухе проявляются стимуляция и реактивация кислородного метаболизма без нарушения окислительно-восстановительных систем, т.е. ферментативно нивелируются радикальные кислородные метаболиты или избыточно полученные пероксиды [15]. Озон в терапевтических дозах действует как иммуномодулирующее, противовоспалительное, бактерицидное, противогрибковое, фунгицидное, цитостатическое, антистрессовое и анальгезирующее средство [16]. Можно полагать, что актуальность исследования влияния кислородных соединений на метаболизм клеток определяется также важностью изучения протекающих при этом процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных субстратов и структур, а также оболочек вирусов нового поколения в целях разработки новых современных средств и способов профилактики и противовирусного лечения.

Целью настоящей работы была оценка в эксперименте на мелких лабораторных животных (крысах) биологических эффектов комбинированного воздействия импульсных ЭМП и озона, генерируемых при работе макета электроразрядной установки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В исследовании в качестве источника действующих факторов использовали макет малогабаритной лабораторной электроразрядной установки (разработан Всероссийским энергетическим институтом им. В.И. Ленина), конструкция которого включала подстилающую платформу из меди, укрепленные на изоляторах нихромовые тоководущие провода, соединенные через блок управления и модуляции с источником питания напряжением 70 кВ (рис. 1).

В рабочем режиме подобных установок при подаче высоковольтного модулированного электрического сигнала обычно генерируются импульсные ЭМП нетепловой интенсивности и слабое ультрафиолетовое излучение, сопровождающиеся ионизацией воздуха с образованием озона, изомеров кислорода и других ионов [17].

По данным исследований [18] при эксплуатации использованного макета ЭРУ на удалении 30–50 см от активной зоны (зоны коронного разряда) отмечалось широкополосное электромагнитное излучение в диапазоне частот 0.5–6 ГГц с ППЭ 3 мВт/см^2 ; две полосы ультрафиолетового (УФ) излучения с длинами волн в диапазонах

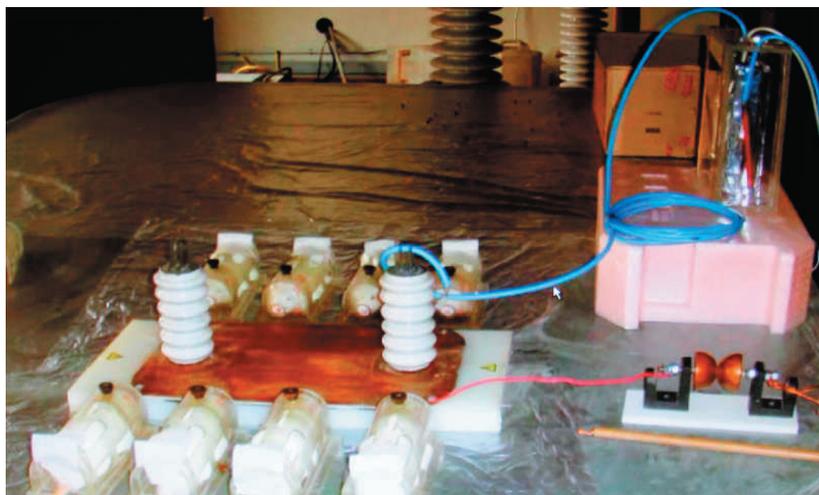


Рис. 1. Вид макета лабораторной ЭРУ и расположенных рядом с ней пеналов с лабораторными крысами.
Fig. 1. Exposure electric discharge setup with laboratory rats.

0.24–0.28 мкм и 0.34–0.38 мкм; озон O_3 с уровнем концентрации ~ 0.1 мг/м³.

Исследования были проведены на белых лабораторных беспородных крысах-самцах массой тела 260–280 г, которые содержались в условиях вивария на стандартном пищевом рационе при искусственном освещении с 12-часовым световым режимом. Лабораторные животные были разделены на основную и контрольную группы, по восемь особей в каждой. Животных размещали на диэлектрической платформе индивидуально в радиопрозрачных пеналах. Крысы опытной группы были ориентированы головой по направлению к ЭРУ на расстоянии 3 см от токоведущего провода источника излучения, как представлено на рис. 1. Животных контрольной группы размещали аналогично и подвергали мнимому воздействию в идентичных условиях. Подопытных животных подвергали острому однократному воздействию факторов в течение 100 мин, а после окончания экспозиции крысы поили для исключения влияния питьевой депривации на гематологические и биохимические показатели.

Через 40 мин после окончания воздействия в соответствии с рекомендациями [19, 20] у лабораторных животных производили визуальное клиническое наблюдение по качественным показателям. Оценивали общее состояние и индивидуальное поведение животного (подвижность, угнетение или возбуждение, агрессивность, пугливость, походку, наличие атаксии), а также групповое поведение по спонтанному перемещению и наличию ротации биообъектов в контейнере размещения. Исследовали состояние шерстного покрова и кожи – наличие piloмоторной реакции (взъерошенность), блеск или матовый оттенок, наличие отеков, воспалительных явлений, кровоизлия-

ний и пр. Изучали состояние видимых слизистых оболочек полости рта и глаз – бледность, покраснение, синюшность, набухание, наличие кровоизлияний или эрозий и пр.

После регистрации показателей проводили декапитацию животных и последующий отбор крови. В плазме крови у крыс оценивали содержание продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов, кетодиенов, карбониллов по методу Плацера [21], Креховой и Чехрановой [22]. Кроме того, определяли активность функционирования антиокислительной системы по реакции восстановления антиоксидантами свободного радикала дифенилпикрилгидразила [23, 24].

Осуществляли выделение органов, критических к воздействию факторов: сердца, головного мозга и семенников лабораторных животных [25]. При патоморфологическом исследовании визуально оценивали наличие и выраженность кровоизлияний сосудов, кровоснабжающих указанные органы, а также с помощью ручного электронного хронометра ET-K9318 (“Ewttto”, КНР) определяли продолжительность автоматизма макропрепаратов сердца после декапитации животного. Все манипуляции с лабораторными крысами проводили в соответствии с этическими принципами и нормативами ГОСТ 33215-2014 [26].

Оценку достоверности различий показателей биологических эффектов у животных контрольной и основной групп проводили с использованием методов вариационной статистики для малых выборок [27]. Рассчитывали следующие параметрические критерии: *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок и *T*-критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости отличий величин показателей в экспериментальных группах принимали соответствующим $p \leq 0.05$.

Таблица 1. Показатели перекисного окисления липидов у крыс контрольной и основной групп через 40 мин, абс. ед., $M \pm m$

Table 1. Lipid peroxidation of exposed and sham-exposed rats 40 minutes after exposure, abs.values, $M \pm m$

Группа (число животных)	Показатели ПОЛ			
	диеновые конъюгаты, мкмоль/л	кетодиены, мкмоль/л	карбонилы, мкмоль/л	антиокислительная активность, мЭКВ
Контрольная (8)	1.00 ± 0.17	0.38 ± 0.13	124.68 ± 3.57	1.34 ± 0.24
Опытная (8)	1.21 ± 0.2	0.49 ± 0.15	123.25 ± 3.21	1.76 ± 0.33

Данные оценки биологических эффектов представлены в виде среднего арифметического (M) с ошибкой среднего (m) в абсолютных значениях, а также в процентах исходного уровня зарегистрированных значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным осмотра у животных контрольной группы, подвергавшихся мнимому воздействию, не было выявлено изменений показателей функционального состояния, индивидуальных и групповых особенностей поведения лабораторных крыс. В отличие от контрольной группы, у животных, подвергшихся воздействию комплекса исследуемых факторов, визуально отмечалась выраженная пиломоторная реакция (100% особей), мышечная дрожь (75%), угнетение поведенческих реакций в виде резкого снижения (подавления) спонтанной двигательной активности (100%), шаткость походки крысы в контейнере (100%), акты громкой вокализации (75%), отсутствие ротации (перемещения крыс снаружи внутрь группы).

Указанные клинические проявления изменения функционального состояния организма животных указывали о сверхсильном раздражении центральной и вегетативной нервной системы, обуславливающей подавление поведенческих стереотипов, и активизацию адаптационных механизмов, направленных на преодоление стрессового воздействия комплекса физических и химических факторов, генерируемых при работе экспериментального макета ЭРУ. Можно полагать, что наблюдаемое состояние животных было сходно с эффектами у подопытных крыс при остром воздействии летальных доз ионизирующего излучения [28]. Предполагается, что содержащийся в воздухе рабочей зоны озон в высокой концентрации усугубил негативное влияние на организм подопытных животных импульсных ЭМП, генерируемых при электрических разрядах макета ЭРУ.

При визуальном сравнении пробирок с кровью подопытных животных в опытной группе отмечен ярко-алый цвет, тогда как в группе контроля кровь была темно-бурого цвета. Такой цвет

крови у животных, подвергавшихся воздействию, характерен, в частности, при оксигенации (повышении парциального напряжения кислорода) крови после насыщения гемоглобина эритроцитов соединениями кислорода в легочных капиллярах.

В табл. 1 представлены данные показателей ПОЛ и общей антиокислительной активности в плазме крыс, оценка которых проводилась через 40 мин после окончания истинного/мнимого воздействия комплекса факторов, генерируемых макетом ЭРУ.

Представленные в табл. 1 данные иллюстрируют тенденцию к увеличению на 20–30% концентрации первичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и кетодиенов) в крови у подопытных животных, подвергшихся исследуемому воздействию, по сравнению с контрольной группой. Отмеченная тенденция к повышению концентрации в крови (плазме и эритроцитах) диеновых конъюгатов и кетодиенов полиненасыщенных жирных кислот свидетельствует об усилении процессов ПОЛ в организме и развитии эндотоксикоза продуктами ПОЛ.

Из представленных в табл. 1 данных можно видеть тенденцию к повышению (до 30%) общей антиокислительной активности в крови у подопытных животных, связанной с усилением свободнорадикальных процессов ПОЛ. Об активации антиоксидантных процессов после воздействия комплекса факторов при работе ЭРУ свидетельствует отсутствие изменений уровня карбониллов в крови опытной группы.

Результаты оценки длительности автоматизма сердечной деятельности после декапитации у крыс, подвергшихся воздействию исследуемой комбинации факторов, представлены в табл. 2. Полученные данные иллюстрируют достоверное более чем в 4 раза увеличение периода времени автоматизма деятельности препарата сердца у крыс опытной группы (527 ± 35 с) по сравнению с контрольной (120 ± 12 с). При оценке автоматизма сердечной деятельности у животных контрольной группы не было выявлено значимых отличий от видовой нормы.

Таблица 2. Период времени автоматизма сердечной деятельности у крыс контрольной и основной групп после эвтаназии, с**Table 2.** The cardiac automatism time period of exposed and sham-exposed rats after euthanasia, s

Группа крыс	№ крысы	Период сердечного автоматизма, с	<i>t</i> -критерий Стьюдента для независимых выборок	<i>T</i> -критерий Вилкоксона
Контрольная	1	85	$n = 8$ $v = 7$ $t = -9.6$ $p = 0.000028$	$n = 8$ $T = 0$ $Z = 2.5$ $p = 0.011$
	2	154		
	3	55		
	4	123		
	5	118		
	6	129		
	7	168		
	8	131		
Опытная	1	446	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$
	2	397		
	3	680		
	4	643		
	5	428		
	6	562		
	7	541		
	8	524		

При макроскопическом исследовании семенников крыс в опытной группе была выявлена умеренная кровенаполненность сосудов половых желез в отличие от контрольной группы. Патологоанатомических изменений в головном мозге у крыс, подвергшихся воздействию исследованного комплекса факторов, обнаружено не было.

Можно предположить, что выявленные изменения обусловлены стресс-активизацией энергетического метаболизма клеток миокарда и кишечника, а также чрезмерной активацией систем тканевого дыхания, приведшей к выраженной оксигенации крови, и, по-видимому, к стимулированию процессов перекисного окисления липидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты пилотных экспериментальных исследований эффектов сочетанного действия физического (импульсных ЭМП) и химического (озона) факторов, генерируемых в течение 100 мин эксплуатации ЭРУ, свидетельствовали о развитии у подопытных животных оксидативного стресса [29]. Установлена тенденция к увеличению продуктов ПОЛ и маркеров антиоксидантной защиты, свидетельствующих о напряжении антиокислительных систем в организме крыс после воздействия комплекса указанных факторов.

На основании анализа и обобщения собственных и литературных данных можно полагать, что увеличение “суммарной дозы” воздействия комплекса факторов при работе ЭРУ выше потенциального порогового уровня приведет к истощению компенсаторных возможностей антиоксидантной защиты и развитию неблагоприятных последствий (с накоплением недоокисленных продуктов ПОЛ) для организма вследствие оксидативного и психоэмоционального стресса.

Установленное в опыте видимое повышение оксигенации крови, отразившееся в изменении окраски (осветлении) гематологических проб, увеличении автоматизма работы препаратов сердца и кишечника у животных опытной группы по сравнению с группой контроля, свидетельствуют о принципиальной возможности применения изотопов кислорода в присутствии ЭМП в задачах экстренной терапии, а также профилактики осложнений при угрожающих жизни состояниях (например, у пострадавших при пожаре, в условиях развивающейся пневмонии и т.п. состояниях с выраженной гипоксией). В пользу этого свидетельствуют данные об увеличении сосудистой проницаемости для различных химических соединений в условиях электромагнитного воздействия [30].

Для изучения механизмов развития выявленных в настоящей пилотной работе биологических эффектов, а также количественной гигиенической оценки и прикладной терапевтической значимо-

сти необходимы дальнейшие целевые многоплановые исследования с использованием нескольких видов подопытных животных, использованием более широкого спектра экспериментальных методов оценки биологических эффектов, а также корректной дозиметрии физических факторов и химических веществ, генерируемых при работе действующих и перспективных ЭРУ, применяемых в исследовательских целях и промышленности. Это свидетельствует о необходимости углубленного исследования комбинированного влияния озона и импульсных ЭМП в интересах разработки подходов к гигиеническому нормированию их воздействия как вредных и потенциально опасных производственных факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мисриханов М.Ш., Рубцова Н.Б., Токарский А.Ю. Обеспечение электромагнитной безопасности электросетевых объектов. М.: Наука, 2010. 870 с. [Misri Khanov M.Sh., Rubtsova N.B., Tokarskii A.Yu. Obespechenie elektromagnitnoi bezopasnosti elektrossetevykh ob"ektov. M.: Nauka; 2010. 870 p. (In Russ.)]
2. Чижевский А.Л. Аэроионификация в народном хозяйстве / Под ред. А.Г. Погосова и Ф.Т. Садовского. М.: Госпланиздат, 1960. 758 с. [Chizhevskii A.L. Aeroionifikatsiya v narodnom khozyaistve / Pod red. A.G. Pogosova i F.T. Sadovskogo. M.: Gosplanizdat, 1960. 758 p. (In Russ.)]
3. Чижевский А.Л. Руководство по применению ионизированного воздуха в промышленности, сельском хозяйстве и медицине. М.: Госпланиздат, 1959. 56 с. [Chizhevskii A.L. Rukovodstvo po primeniyu ionizirovannogo vozdukha v promyshlennosti, sel'skom khozyaistve i meditsine. M.: Gosplanizdat, 1959. 56 p. (In Russ.)]
4. Скипетров В.П. Аэроионы и жизнь. Саранск: Тип. "Красный Октябрь", 2011. 136 с. [Skipetrov V.P. Aeroiony i zhizn'. Saransk: Tip. "Krasnyi Oktyabr", 2011. 136 p. (In Russ.)]
5. СанПиН 2.2.4.1294–03. Гигиенические требования к аэроионному составу воздуха производственных и общественных помещений. Санитарно-эпидемиологические правила и гигиенические нормативы. [SanPiN 2.2.4.1294–03. Gigienicheskie trebovaniya k aeroionnomu sostavu vozdukha proizvodstvennykh i obshchestvennykh pomeshchenii. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila i gigienicheskie normativy. (In Russ.)]
6. Галиева Н.В., Фазылов В.Х., Чижова М.А. Физико-химические свойства озона и его применение в медицине (клинико-экспериментальное обоснование) // Вестн. технол. ун-та. 2016. Т.19. № 17. С. 172–175. [Galieva N.V., Fazyllov V.Kh., Chizhova M.A. Fizikokhimicheskie svoystva ozona i ego primenenie v meditsine (kliniko-eksperimental'noe obosnovanie) // Vestnik tekhnologicheskogo universiteta. 2016. V. 19. № 17. P. 172–175. (In Russ.)]
7. Ушаков И.Б. Комбинированные воздействия в экологии человека в экстремальной медицине. М.: ИПЦ "Издатцентр", 2003. 442 с. [Ushakov I.B. Kombinirovannye vozdeistviya v ekologii cheloveka v ekstremal'noi meditsine. M.: IPTs "Izdattsentr", 2003. 442 p. (In Russ.)]
8. Харлов Н.Н. Электромагнитная совместимость в электроэнергетике: Учебное пособие. Томск: Изд-во ТПУ, 2007. 207 с. [Kharlov N.N. Elektromagnitnaya sovmestimost' v elektroenergetike: Uchebnoe posobie. Tomsk: Izd-vo TPU; 2007. 207 p. (In Russ.)]
9. Жаворонков Л.П., Дубовик Б.В., Павлова Л.Н. и др. Влияние широкополосного импульсно-модулированного поля низкой интенсивности на общую возбудимость // Радиация и риск. 2011. Т. 20. № 2. С. 64–74. [Zavoronkov L.P., Dubovick B.V., Pavlova L.N. et al. The influence of wideband pulsed-modulated electromagnetic field of low intensity on the whole excitability of the central nervous system // Radiation and Risk. 2011. V. 20. № 2. P. 64–74. (In Russ.)]
10. Cobb B.L., Jachem J.R., Mason P.A. et al. Neural and behavioral teratological evaluation of rats exposural to ultra-wide-band electromagnetic fields // Bioelectromagnetics. 2000. V. 21. № 7. P. 524–537. [https://doi.org/10.1002/1521-186x\(200010\)21:7<524::aid-bem6>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1521-186x(200010)21:7<524::aid-bem6>3.0.co;2-j)
11. Jauchem J.R., Seaman R.L., Lehnert H.M. et al. Ultra-wideband electromagnetic pulses: Lack effects on heart rate and blood pressure during two-minute exposure of rats // Bioelectromagnetics. 1998. V. 19. № 5. P. 330–333. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-186x\(1998\)19:5<330::aid-bem7>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-186x(1998)19:5<330::aid-bem7>3.0.co;2-j)
12. Р 2.2.2006–05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. [R 2.2.2006–05. Rukovodstvo po gigienicheskoi otsenke faktorov rabochei sredy i trudovogo protsesssa. Kriterii i klassifikatsiya uslovii truda. (In Russ.)]
13. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685-21 "Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания". Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. № 2. [Ob utverzhdenii sanitarnykh pravil i norm SanPiN 1.2.3685-21 "Gigienicheskie normativy i trebovaniya k obespecheniyu bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlya cheloveka faktorov sredy obitaniya". Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 28 yanvarya 2021 g. № 2. (In Russ.)]
14. Андосова Л.Д., Контрощикова К.Н., Качалина О.В. и др. Характеристика биоценоза урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста // Клини. лаб. диагностика. 2013. №1. С. 51–53. [Andosova L.D., Kontorschikova K.N., Katchalina O.V. et al. The characteristic of biocenosis of urogenital tract in women // Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2013. № 1. P. 51–53. (In Russ.)]
15. Озон в биологии и медицине // Сб. трудов VI Всерос. науч.- практ. конф. Н. Новгород, 2005. 250 с. [Ozon v biologii i meditsine // Sb. trudov VI Vserossi-

- iskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. N. Novgorod, 2005. 250 p. (In Russ.)]
16. *Биткина О.А., Копытова Т.В., Конторщикова К.Н. и др.* Уровень окислительного стресса у больных розацеа и обоснование терапевтического применения озono-кислородной смеси // Клини. лаб. диагностика. 2010. № 4. С. 13–16. [*Bitkina O.A., Kopytova T.V., Kontorschikova K.N. et al.* Uroven' okislitel'nogo stressa u bol'nykh rozatsea i obosnovanie terapevticheskogo primeneniya ozono-kislorodnoi smesi // Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2010. № 4. P. 13–16 (In Russ.)]
 17. *Гордееня Е.А.* Исследование влияния параметров импульса напряжения на эффективность генерации озона в стримерном коронном разряде: Автореф. дис. ... канд. техн. наук. М., ВЭИ им. В.И. Ленина, 2005. 25 с. [*Gordeenya E.A.* Issledovanie vliyaniya parametrov impul'sa napryazheniya na effektivnost' generatsii ozona v strimernom koronnom razryade. [dissertation] Moskva, VEI im. V.I. Lenina, 2005. 25 p. (In Russ.)]
 18. *Шишкин А.Л., Баранов В.А., Виноградова А.В. и др.* Исследование характеристик магнетотороэлектрических излучений с помощью фотопленочных детекторов. Доступно по: <http://www.trinitas.ru/rus/doc/0231/004a/02311041.htm>. Ссылка активна на 07.05.2021.
 19. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. Ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб и доп. М.: ОАО "Изд-во "Медицина", 2005. 832 с. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv / Pod obshchei redaktsiei chl.-korr. RAMN, prof. R.U. Khabrieva. 2-e izd., pererab i dop. M.: OAO "Izdatel'stvo "Meditsina", 2005. 832 p. (In Russ.)]
 20. Методические указания по отбору лекарственных средств и разработке на их основе новых методов лечения комбинированных радиационных поражений / Под ред. А.Ф. Цыба. М.: Обнинск, 1991. 13 с. [Metodicheskie ukazaniya po otboru lekarstvennykh sredstv i razrabotke na ih osnove novykh metodov lecheniya kombinirovannykh radiatsionnykh porazhenij / Pod red. AF Cyba. M.: Obninsk, 1991. 13 p. (In Russ.)]
 21. *Платцер З., Видлакова М., Купила Л.* Определение диеновых конъюгатов и общих гидроперекисей в биологических материалах // Чехосл. мед. обзор. 1970. Т. 16. № 1. С. 30–34. [*Platser Z., Vidlakova M., Kupila L.* Opredelenie dienovykh kon'yugatov i obshchikh gidroperekisei v biologicheskikh materialakh // Chekhosl. med. obzor. 1970. V. 16. № 1. P. 30–34. (In Russ.)]
 22. *Крехова М.А., Чехранова М.К.* Фракционное определение эфиров холестерина в крови и тканях с помощью хроматографии в тонком слое // Вопр. мед. химии. 1971. Т. 17. № 1. С. 93–98. [*Krehova M.A., Chekhranova M.K.* Fraktsionnoe opredelenie efirov kholesterina v krovi i tkanyakh s pomoshch'yu khromatografii v tonkom sloe // Problems of Medical Chemistry. 1971. V. 17. № 1. P. 93–98. (In Russ.)]
 23. *Величковский Б.Т.* Экологическая пульмонология (роль свободнорадикальных процессов). Екатеринбург: ЕМНЦ ПОЗРПП Минздрава России, 2003. 141 с. [*Velichkovskii B.T.* Ekologicheskaya pul'monologiya (rol' svobodnoradikal'nykh protsessov). Ekaterinburg: EMNTs POZRPP Minzdrava Rossii, 2003. 141 p. (In Russ.)]
 24. *Glavind J.* Antioxidants in animal tissue // Acta Chemica Scandinavica. 1963. V. 17. № 6. P. 1635–1640. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.17-1635>
 25. *Питенин И.В.* Патологоанатомические изменения в органах и тканях животных при воздействии электромагнитного поля сверхвысокой частоты // Вопросы биологического действия сверхвысоко-частотного электромагнитного поля: Тез. докл. Ленинград, 1962. С. 36–38. [*Pitenin I.V.* Patologoanatomicheskie izmeneniya v organakh i tkanyakh zhivotnykh pri vozdeistvii elektromagnitnogo polya sverkhvysokochastotnogo elektromagnitnogo polya: Tezisy dokladov. Leningrad, 1962. P. 36–38. (In Russ.)]
 26. ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. М.: Стандартинформ. 2016. 12 с. [GOST 33215-2014. Guidelines for accommodation and care of animals. Environment, housing and management. M.: Standartinform, 2016. 12 p. (In Russ.)]
 27. *Гланц С.М.* Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика, 1988. 459 с. [*Glanc S.M.* Mediko-biologicheskaja statistika: Per. s angl. M.: Praktika, 1988. 459 p. (In Russ.)]
 28. *Иванов И.В.* Исходная реактивность организма и радиационные воздействия: Лечебно-профилактические аспекты проблемы. Научно-практическое руководство / Под ред. проф. Н.Г. Даренской. М.: Изд-во РМАПО, 2005. 395 с. [*Ivanov I.V.* Iskhodnaya reaktivnost' organizma i radiatsionnye vozdeistviya: Lechebno-profilakticheskie aspekty problemy. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo / Pod red. prof. N.G. Darenskoi. M.: Izd-vo RMAPO, 2005. 395 p. (In Russ.)]
 29. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б.* Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука: Интерпериодика, 2001. 343 с. [*Zenkov N.K., Lankin V.Z., Men'shikova E.B.* Okislitel'nyi stress. Biokhimicheskie i patofiziologicheskie aspekty. M.: Nauka: Interperiodika, 2001. 343 p. (In Russ.)]
 30. *Логвинов С.В., Зуев В.Г., Ушаков И.Б. и др.* Очерки неионизирующей радионейробиологии: Структурно-функциональный анализ. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1994. 208 с. [*Logvinov S.V., Zuev V.G., Ushakov I.B. et al.* Ocherki neioniziruyushchei radioneirobiologii: Strukturno-funktsional'nyi analiz. Tomsk: Izd-vo Tomsk. un-ta; 1994. 208 p. (In Russ.)]

Biological Effects Evaluation of Ozone and Electromagnetic Pulses Combined Exposure from Electric discharge Unit

N. N. Gavrish^a, I. B. Ushakov^b, S. G. Maksimov^a, S. Yu. Perov^{c,#}, and O. V. Belaya^c

^a Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense, Sergiev Posad, Russia

^b A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

^c Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

[#]E-mail: perov@irioh.ru

The pilot research results of the biological effects of pulsed EMF and ozone combined exposure in the acute experiment are presented. The combined exposure conditions were produced by the electric discharge unit operation during 100 minutes. The biological objects were laboratory male rats with body weight of 200–280 g. The clinical condition of laboratory animals, their orientating-exploratory activity, pathomorphological and hematological parameters, the antioxidant system markers were assessed 40 minutes after the end of exposure. The behavior inhibition, pronounced pilomotor reaction, lightening of hematological samples color as well as the increase the of the heart and intestines macropreparations activity automatism period were observed in experimental group rats in comparison with the sham exposure group rats. The antioxidant defense system activation was also observed in the dynamics of biochemical markers. The obtained results indicated need to following research of electric discharge factors combined exposure effects for occupational hygienic and therapeutic purposes.

Keywords: corona discharge, broadband electromagnetic fields, ozone, combined effect on the body, electric discharge installation

УДК 539.163:582.475.4:574.2:502.5

РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ФОРМИРОВАНИЯ РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ В СОСНОВЫХ НАСАЖДЕНИЯХ В ПЕРВЫЙ ГОД ПОСЛЕ АВАРИЙНЫХ ВЫПАДЕНИЙ ЧАЭС

© 2022 г. Т. В. Переволоцкая¹, А. Н. Переволоцкий¹, С. А. Гераськин^{1,*}¹Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск, Россия

*E-mail: stgeraskin@gmail.com

Поступила в редакцию 09.07.2021 г.

После доработки 30.11.2021 г.

Принята к публикации 02.03.2022 г.

Представлены результаты ретроспективной оценки плотности выпадений радионуклидов из состава аварийных выбросов Чернобыльской АЭС на сосновые насаждения, произрастающие на северном следе белорусского сектора 30-километровой зоны вокруг станции. Установлено снижение суммарной плотности загрязнения почвы и доли радионуклидов топливной компоненты выпадений по мере удаления от ЧАЭС. Проанализировано изменение вклада в мощность поглощенной дозы от внешнего β - и γ -излучения по высоте древостоя в зависимости от времени и расположения опытных объектов по отношению к Чернобыльской АЭС. Показана важная роль внешнего β -излучения в формировании облучения кроны древесных растений в первые месяцы после радиоактивных выпадений. Отмечено снижение мощности поглощенной дозы внешнего β - и γ -излучения в исследуемых насаждениях пропорционально вкладу в суммарное радиоактивное загрязнение короткоживущих радионуклидов. До 40% поглощенной в кронах древесных растений дозы облучения было накоплено в первый месяц после радиоактивных выпадений, и за последующие два месяца эта доля возросла до 60%. Результаты ретроспективной оценки формирования радиационной обстановки в первый год после аварийных выпадений в сосновых насаждениях могут быть использованы для оценок последствий облучения живых организмов.

Ключевые слова: радиоактивность, поверхность кроны древесных растений, поверхностный слой почвы, радионуклиды, β -излучение, γ -излучение, аварийные радиоактивные выпадения, мощность поглощенной дозы, сосновые насаждения, аварийный радиоактивный выброс

DOI: 10.31857/S0869803122030092

Одной из важнейших задач при оценке последствий радиационного воздействия на живые организмы является определение содержания радионуклидов в компонентах природной среды с оценкой доз внешнего и внутреннего облучения [1]. На ранних стадиях после аварийных радиоактивных выпадений первостепенное значение уделяется, как правило, проблеме обеспечения радиационной безопасности персонала, работающего на аварийном объекте, и населения, проживающего в зоне распространения выпадений [2–5]. Масштабные же исследования в лесных насаждениях были начаты только с середины мая 1986 г. [6–10]. К этому времени произошел распад значительной доли короткоживущих радионуклидов и многократное снижение мощности поглощенной дозы, однако были выявлены зоны летального и сублетального поражения сосны обыкновенной [8–10]. На следующий год после аварии началось восстановление процессов роста и развития, тем не менее, радиальный прирост у сосны обыкновенной

на наиболее загрязненных участках белорусского сектора 30-километровой зоны восстановился только к 1994 г. [11]. Несмотря на то что после аварии на ЧАЭС прошло 35 лет, многие вопросы формирования радиационно-экологической обстановки в лесных биогеоценозах в первый год после аварии и связанные с ними оценки доз облучения древесных растений остаются открытыми и по сей день. Отсутствие оценок поглощенных доз в этот период является одной из причин научных дискуссий об эффектах хронического радиационного воздействия на биоту в отдаленный период после аварии [12].

Цель настоящей работы – выполнить ретроспективную оценку плотности выпадений радионуклидов из состава аварийного выброса ЧАЭС на сосновые насаждения, проанализировать динамику перераспределения радионуклидов между компартментами системы “поверхность кроны древесных растений – напочвенный покров (лесная подстилка или моховой покров) – поверх-

Таблица 1. Лесоводственная характеристика опытных объектов [13]**Table 1.** Forestry characteristics of experimental objects [13]

Опытный объект, ближайший населенный пункт, направление от ЧАЭС, географические координаты	Возраст, лет	Средние	
		диаметр, см	высота, м
Гн-1, близ б.н.п. Гнездинка, 35 км северо-западнее, 51°38'58.09" с.ш. 29°48'25.96" в.д.	20	8.3	9.2
Мс-1, близ б.н.п. Масаны, 11 км севернее, 51°30'27.86" с.ш. 30°01'49.30" в.д.	12	4.0	4.1
Кл-1, близ б.н.п. Кулажин, 22 км северо-восточнее, 51°33'16.88" с.ш. 30°13'36.48" в.д.	25	10.7	11.5
Зк-1, близ б.н.п. Закружье, 173 км, северо-восточнее, 52°39'11.41" с.ш. 31°28'19.70" в.д.	25	11.2	13.8

Примечание. б.н.п. – бывший населенный пункт.

Таблица 2. Расчетная плотность выпадений радионуклидов на опытных объектах на 1986 г. [13]**Table 2.** Estimated density of radionuclide fallouts at experimental sites for 1986 [13]

Опытный объект	Расчетная плотность выпадений (1986 г.), МБк/м ²					
	¹³⁷ Cs	¹³⁴ Cs	¹⁴⁴ Ce	¹⁰⁶ Ru	¹²⁵ Sb	⁹⁰ Sr
Гн-1	0.525	0.23	1.4	1.5	–	0.085
Мс-1	5.25	2.3	55	13	0.67	3.08
Кл-1	21.2	10.1	24.9	10.1	1.01	0.301
Зк-1	2.59	1.3	0.17	1.87	–	0.036

ностный слой почвы” в течение первого года после выпадений и связанную с ним мощность поглощенной дозы внешнего β- и γ-излучения с применением дозиметрической модели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Объектом исследований послужили искусственные лесные насаждения сосны обыкновенной (10С) I–II класса возраста, I–II бонитета, тип лесорастительных условий – А2, тип леса – сосняк мшистый (табл. 1) [11, 13]. Три опытных объекта находились в северном секторе ближнего следа радиоактивных выпадений в зоне I (опытный объект Мс-1), зоне II (Кл-1) и зоне III (Гн-1) согласно принятой классификации [14], один объект – на дальнем следе выпадений (Зк-1) [15]. Для изучения радиационной обстановки в каждом из опытных объектов в 1987 г. закладывали постоянные пробные площади размером 50 × 50 м с равнинным рельефом и коэффициентом вариации мощности экспозиционной дозы γ-излучения менее 20% [11]. Отбор проб почвы для определения плотности загрязнения почвы радионуклидами проводили методом “конверта” в реперных (постоянных) точках пробоотборником (Ø5 см) на глубину до 15 см. В 1989 г. был проведен развернутый γ-спектрометрический анализ проб почвы на спектрометре “Ortek” (страна) с

полупроводниковым детектором. Аппаратурная ошибка измерения не превысила 20%, эффективность регистрации на линии 0.662 кэВ – 0.003, минимально детектируемая активность – 1 Бк. В пробах почвы были определены удельные активности ¹⁴⁴Ce + ¹⁴⁴Pr, ¹⁰⁶Ru + ¹⁰⁶Rh, ¹³⁴Cs, ¹³⁷Cs + ^{137m}Ba. Плотность загрязнения почвы радионуклидами (МБк/м²) по состоянию на 1986 г. определяли расчетным путем в соответствии с законом радиоактивного распада, результаты представлены в табл. 2 [13].

Модельные расчеты плотности аварийных выпадений радионуклидов с периодом полураспада >2 сут (²³⁹Np, ¹³²Te + ¹³²I, ¹³¹I, ¹⁴⁰Ba, ¹⁴¹Ce, ¹⁰³Ru, ⁸⁹Sr, ⁹¹Y, ⁹⁵Zr) проводили для каждого опытного объекта исходя из экспериментально установленных соотношений их поверхностных активностей в почве, выполненных в первые месяцы после аварии на ЧАЭС [4, 14, 15] (табл. 3). Соотношение радионуклидов в составе выпадений отличалось в зависимости от расположения опытных объектов относительно ЧАЭС.

Ретроспективная оценка плотности выпадений на опытных объектах выполнена исходя из рассчитанной плотности загрязнения почвы ¹⁴⁴Ce на 1986 г. (табл. 2) и соотношения плотностей загрязнения ¹⁴⁴Ce и ⁹⁵Zr (табл. 3), которые наиболее устойчивы по сравнению с таковыми для осталь-

Таблица 3. Исходные данные плотности выпадения радионуклидов на опытные объекты для расчета мощности поглощенной дозы внешнего β - и γ -излучения**Table 3.** Radioecological characteristics of test sites of experimental objects

Радионуклид	Опытный объект							
	Мс-1		Кл-1		Гн-1		Зк-1	
	1 [14]	2	1 [14]	2	1 [14]	2	1 [15]	2
^{239}Np	16	1350	2	83	2	4	—	—
$^{132}\text{Te} + ^{132}\text{I}$	1.7	144	10	415	5	10	150	21.3
^{131}I	3	254	6	250	5	10	135	19.2
^{140}Ba	1	85	1.1	46	1	2	9.3	1.3
^{141}Ce	1.1	93	1.1	46	1.1	2.2	2.5	0.35
^{103}Ru	1	85	1.6	66	1.4	2.8	29.6	4.2
^{89}Sr	0.2	17	0.3	12.5	0.2	0.4	2.6	0.38
^{91}Y	0.3	25	0.5	21	0.1	0.2	1	0.14
^{95}Zr	1	85	1	42	1	2	1	0.14
$^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$	0.65	55	0.6	25	0.7	1.4	1.8	0.17
$^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$	0.15	13	0.24	10.1	0.75	1.5	7.8	1.9
^{134}Cs	0.027	2.3	0.23	10.1	0.11	0.23	7.8	1.3
^{125}Sb	0.008	0.67	0.02	1.01	—	—	—	—
$^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$	0.045	3.1	0.007	0.30	0.045	0.09	0.26	0.04
$^{137}\text{Cs} + ^{137\text{m}}\text{Ba}$	0.062	5.3	0.5	21.2	0.265	0.53	15.6	2.59

Примечание. 1 – соотношение плотности выпадений исследуемого радионуклида и ^{95}Zr , отн. ед.; 2 – плотность выпадений, МБк/м².

ных радионуклидов, что объясняется одинаковыми физико-химическими формами их выброса из аварийного реактора [14, 15]. Исходя из этого соотношения были рассчитаны плотности выпадений ^{95}Zr и, далее, остальных радионуклидов из состава аварийного выброса с ранжированием по периодам полураспада (табл. 3).

Анализ динамики содержания радионуклидов из состава аварийных выпадений, поступивших в сосновое насаждение и связанные с ним мощности поглощенной дозы внешнего β - и γ -излучения, исследовали с помощью миграционно-дозиметрической модели.

Миграционный блок модели. Предполагали разовое поступление каждого радионуклида из состава аварийных выпадений в сосновое насаждение из атмосферы σ (Бк/м²), которое соответствовало рассчитанной плотности его выпадений (табл. 3). Считали, что 70% выпадений задерживалось поверхностью кроны древесных растений ($K_3 = 0.7$), а оставшаяся часть – поступала на напочвенный покров (лесную подстилку) и, далее, в поверхностный слой почвы [6, 13]. В течение года происходило перемещение радионуклидов с поверхности кроны на напочвенный покров с посто-

янной переноса $\lambda_1 = 0.077 \text{ сут}^{-1}$ и из напочвенного покрова в поверхностный слой почвы с постоянной переноса $\lambda_2 = 0.00138 \text{ сут}^{-1}$ [13]. Постоянные переноса между компартментами системы принимали неизменными в течение года и одинаковыми для всех радионуклидов в составе выброса.

Прогнозирование перераспределения радионуклидов из состава аварийных выпадений в системе “поверхность кроны древесных растений – напочвенный покров – поверхностный слой почвы” в течение первого года после аварийных радиоактивных выпадений выполняли на основе системы линейных дифференциальных уравнений I порядка:

$$\begin{cases} \frac{dA_1}{dt} = A_1\lambda_{31} \\ \frac{dA_2}{dt} = A_1\lambda_1 - A_2\lambda_{23} \\ \frac{dA_3}{dt} = A_2\lambda_2 - A_3\lambda_p, \end{cases} \quad (1)$$

где A_1, A_2, A_3 – активность каждого радионуклида из состава аварийных выпадений на поверхности кроны, в напочвенном покрове, поверхностном слое почвы, приходящихся на 1 м² земной по-

верхности соответственно, Бк/м²; $\lambda_{эj}$ – эффективная постоянная очищения j -компартамента от радионуклида, сут⁻¹, равна сумме постоянных переноса из соответствующего компартамента λ_j и радиоактивного распада λ_p .

Частное решение системы линейных уравнений для начальных условий ($A_1(0) = \sigma K_3$, $A_2(0) = \sigma(1 - K_3)$, $A_3(0) = 0$) было найдено методом операционного исчисления.

Данные по динамике активности радионуклидов в системе “поверхность кроны древесных растений – напочвенный покров – поверхностный слой почвы” в течение первого года после радиоактивных выпадений являлись исходными для оценки мощности поглощенной дозы внешнего β - и γ -излучения в середине кроны древесных растений и на высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова.

Дозиметрический блок модели. Предполагали формирование внешнего облучения от трех бесконечно протяженных источников ионизирующего излучения конечной толщины с равномерно распределенной активностью: крона древесного растения, напочвенный покров и поверхностный слой почвы. При выполнении дозиметрических расчетов биометрические показатели древесных растений (линейные параметры кроны и деревьев, а также биомасса элементов кроны и ствола) принимали для древостоя опытных объектов на основе таблиц хода роста основных насаждений [16]. Массовая толщина напочвенного покрова (лесной подстилки) принята 4 кг/м², поверхностного слоя почвы – 12 кг/м² [11, 13].

Расчет мощности поглощенной дозы осуществляли на основе интегрирования дозовой функции ослабления точечного источника излучения. По γ -излучению учитывали фактор накопления рассеянного излучения с применением аппроксимирующей функции Тейлора, по β -излучению расчет мощности дозы проводили по каждой схеме распада радионуклида. Расчетные формулы приведены в [17, 18].

Важно отметить, что для обоих видов излучения рассматривается мощность поглощенной дозы, сформированная в воздухе на разных высотах древостоя. Эти величины позволяют оценить дозу облучения живых организмов с обязательным учетом экранирования покровными тканями, что наиболее актуально для оценки последствий облучения β -частицами [19].

Суммарную поглощенную дозу, сформированную в кронах древесных растений за первый год после радиоактивных выпадений, рассчитывали путем интегрирования мощности поглощенной дозы за соответствующие временные промежутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно ретроспективным оценкам, опытные объекты различались между собой как по парциальному вкладу отдельных радионуклидов в составе аварийных радиоактивных выпадений, так и по плотности выпадений (табл. 3). На опытном объекте Мс-1 преобладали короткоживущие радионуклиды: ²³⁹Np (~1.3 ГБк/м²), ¹³²Te + ¹³²I (0.14 ГБк/м²) и ¹³¹I (0.25 ГБк/м²). Достаточно большим было участие в выпадениях ¹⁴⁰Ba, ¹⁴¹Ce, ⁹⁵Zr, ¹⁰³Ru (по ~90 МБк/м²), а также ¹⁴⁴Ce + ¹⁴⁴Pr (55 МБк/м²).

Опытный объект Кл-1 характеризовался наиболее высокой активностью легколетучих радионуклидов ¹³²Te + ¹³²I (0.4 ГБк/м²) ¹³¹I (0.25 ГБк/м²), ¹³⁷Cs + ^{137m}Ba (21 МБк/м²) и ¹³⁴Cs (10.1 МБк/м²).

На объектах Гн-1 и Зк-1 плотность выпадений легколетучих радионуклидов ¹³²Te + ¹³²I и ¹³¹I многократно превышала таковую для остальных: до 10 раз по сравнению с ¹³⁷Cs + ^{137m}Ba и на три математических порядка относительно радионуклидов (^{141,144}Ce, ⁹⁵Zr, ⁹¹Y) из состава топливной компоненты выпадений. Максимальная плотность выпадений долгоживущих радионуклидов ¹³⁷Cs + ^{137m}Ba и ⁹⁰Sr + ⁹⁰Y могла достигать для ближайших к ЧАЭС опытных объектов Мс-1 (5.3 и 3.8 МБк/м² соответственно) и Кл-1 (21.2 и 0.3 МБк/м² соответственно), что, в целом, соответствует изменению общей величины радиоактивных выпадений в зависимости от расстояния до ЧАЭС.

Динамика мощности поглощенной дозы по высоте древостоя в течение первого года после аварийных выпадений определялась суммарной величиной выпадений β - и γ -излучающих радионуклидов и парциальным вкладом отдельных радионуклидов в суммарное загрязнение для каждого опытного объекта (рис. 1, табл. 3 и 4). В первые 5 сут после выпадений максимальная мощность поглощенной дозы внешнего β -излучения наиболее вероятна в кронах древесных растений: ~10 мкГр/с на опытном объекте Мс-1, ~4 мкГр/с на Кл-1 и ~0.2 мкГр/с на Гн-1 и Зк-1 (см. рис. 1, а). Мощность дозы на высоте 1 м от поверхности напочвенного покрова от 5 раз на Мс-1 до 15–20 раз на остальных объектах была ниже по сравнению с таковым показателем для кроны (см. рис. 1, в). Это объясняется тем, что в относительно низкорослом насаждении опытного объекта Мс-1 (табл. 1) β -частицы, находящиеся в кроне, участвуют в дозоформировании на высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова, а в более высоких насаждениях – нет.

Мощность поглощенной дозы внешнего γ -излучения в середине кроны могла быть в 4–6 раз меньше по сравнению с исследуемым показателем по β -излучению, достигая ~2 мкГр/с на Мс-1, ~1 мкГр/с на Кл-1, ~0.04 мкГр/с на Гн-1 и Зк-1

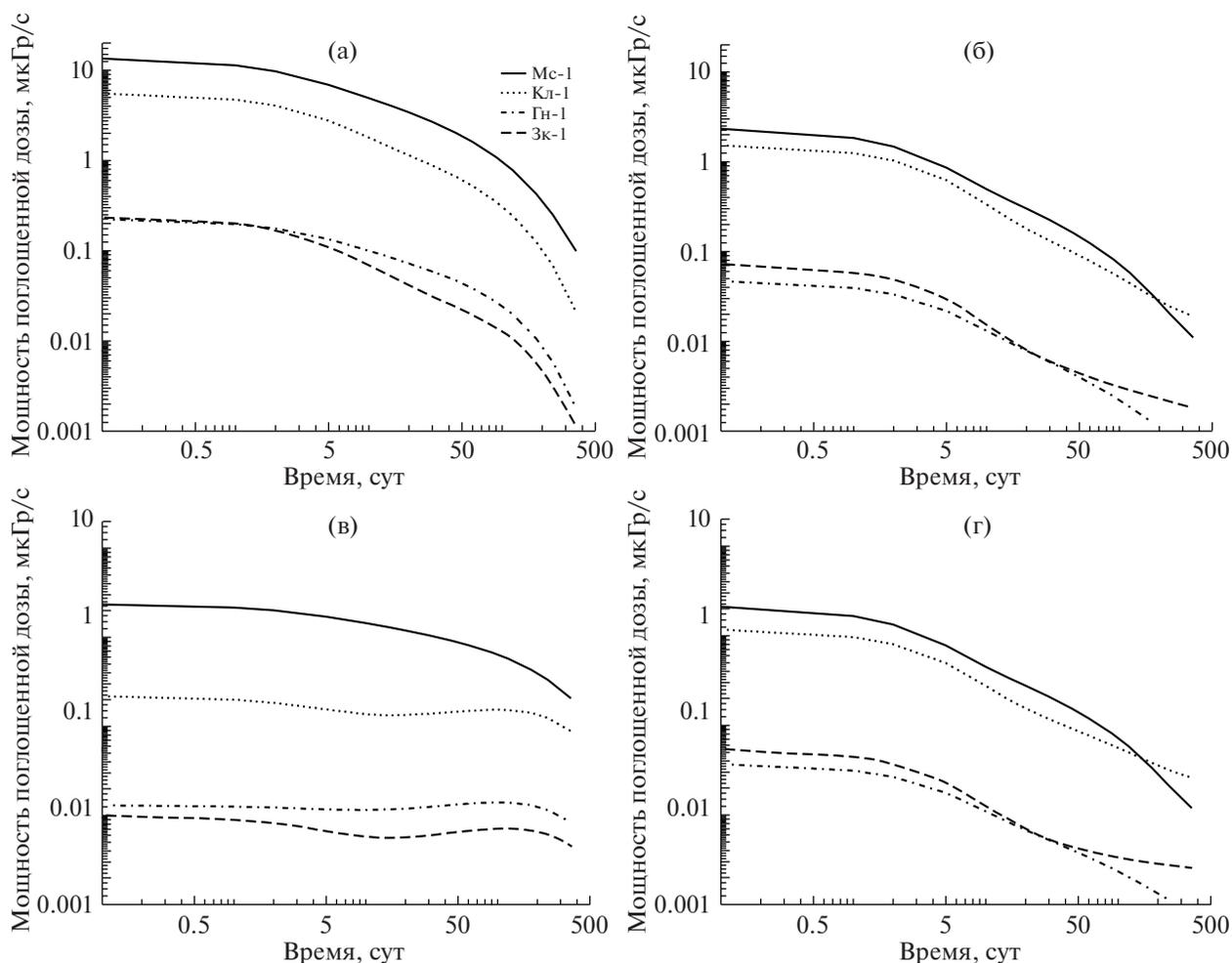


Рис. 1. Динамика мощности поглощенной дозы на разной высоте древостоя на опытных объектах: а – β -излучение в середине кроны; б – γ -излучение в середине кроны; в – β -излучение на высоте 1 м; г – γ -излучение на высоте 1 м.

Fig. 1. Dynamics of the absorbed dose rate at different heights of the stand on the experimental sites: а – β -radiation in the middle of the crown; б – γ -radiation in the middle of the crown; в – β -radiation at a height of 1 m; г – γ -radiation at a height of 1 m.

(см. рис. 1, б). На высоте 1 м исследуемый показатель в 1.1–1.3 раза меньше по сравнению с кроной деревьев (см. рис. 1, в).

В течение последующих 5 сут с момента прекращения радиоактивного выброса на опытном объекте Мс-1 основной вклад в формирование мощности поглощенной дозы по обоим видам излучения был наиболее вероятен для ^{239}Np , а по остальным объектам – для $^{132}\text{Te} + ^{132}\text{I}$ и ^{131}I (табл. 4 и 5), при этом на опытных объектах Кл-1 и Зк-1 вклад последних во внешнее облучение был определяющим.

К концу первого месяца после прекращения выпадений уменьшение мощности поглощенной дозы внешнего β -излучения в кронах могло достигать 8 раз (см. рис. 1, а). Однако на высоте 1 м над поверхностью почвы снижение этого дозового показателя с наибольшей вероятностью происходило только на объекте Мс-1, оставаясь на по-

стоянном уровне в остальных (см. рис. 1, в). Различия между мощностью поглощенной дозы внешнего γ -излучения по всей высоте древостоя к концу первого месяца могли составить до 10 раз относительно первых суток, при этом наибольшими они были на объектах Мс-1 и Кл-1 (см. рис. 1, б и 1, г). К этому времени вклад короткоживущих радионуклидов ^{239}Np , $^{132}\text{Te} + ^{132}\text{I}$, ^{131}I в формирование дозы внешнего облучения уменьшается до нуля. По β -излучению этот показатель формировался за счет $^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$ на ближних к ЧАЭС опытных объектах (Мс-1 и Кл-1) и $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$ – на более удаленных (Гн-1 и Зк-1) (см. табл. 4). Во внешнее γ -излучение основной вклад вносил ^{95}Zr на ближнем следе радиоактивных выпадений, а на дальнем следе – ^{103}Ru , ^{134}Cs и $^{137}\text{Cs} + ^{137\text{m}}\text{Ba}$ (по ~23%) (см. табл. 5).

Спустя 4 мес. с момента прекращения радиоактивных выпадений мощность поглощенной до-

Таблица 4. Вклад радионуклидов из состава аварийного выброса в мощность поглощенной дозы внешнего β -излучения в середине кроны древесных растений (% от общей)**Table 4.** Contribution of radionuclides from the emergency release to the absorbed dose rate of external β -radiation in the middle of the crown of woody plants

Время, сут	^{239}Np	$^{132}\text{Te} + ^{132}\text{I}$	^{131}I	$^{140}\text{Ba} + ^{140}\text{La}$	^{141}Ce	^{103}Ru	^{89}Sr	^{91}Y	$^{95}\text{Zr} + ^{95}\text{Nb}$	$^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$	$^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$	^{134}Cs	$^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$	$^{137}\text{Cs} + ^{137m}\text{Ba}$
Мс-1														
1	28.2	13.8	10.8	15.4	3.2	1.4	2.4	3.7	3.2	13.3	3.3	0.1	0.9	0.2
10	2.6	3.3	10.3	20.0	5.7	2.6	4.6	6.9	6.2	28.2	7.0	0.2	2.0	0.5
30	<0.1	<0.1	2.6	10.2	5.8	2.9	5.4	7.7	7.8	42.5	10.8	0.3	3.1	0.8
120	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	1.4	1.0	2.7	3.0	5.0	62.4	17.3	0.4	5.4	1.3
360	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.4	65.3	24.6	0.4	7.4	1.6
Кл-1														
1	2.0	50.5	12.0	10.2	1.8	1.3	2.3	3.9	1.8	8.9	3.9	0.4	0.1	1.0
10	0.2	13.6	13.1	15.2	3.6	2.6	4.9	8.3	3.9	21.4	9.4	1.0	0.2	2.5
30	<0.1	0.2	3.7	8.6	4.1	3.2	6.5	10.3	5.5	35.5	15.8	1.7	0.4	4.4
120	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	1.0	1.2	3.3	4.2	3.7	51.1	23.9	2.8	0.7	7.9
360	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.1	0.5	51.7	27.7	4.0	1.3	14.1
Гн-1														
1	2.6	32.9	13.2	12.2	2.4	1.5	2.0	1.0	2.3	13.1	15.1	0.3	0.8	0.7
10	0.2	6.6	10.8	13.5	3.6	2.3	3.2	1.6	3.9	23.7	27.2	0.5	1.5	1.3
30	<0.1	0.1	2.5	6.4	3.4	2.3	3.5	1.7	4.5	32.7	38.2	0.7	2.1	1.9
120	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.7	0.7	1.5	0.6	2.5	39.1	48.0	1.0	3.1	2.8
360	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.3	36.7	51.6	1.3	5.2	4.7
Зк-1														
1	—	55.0	19.6	6.3	0.3	1.7	1.4	0.6	0.1	2.1	9.3	1.0	0.3	2.3
10	—	16.4	23.4	10.3	0.7	3.9	3.5	1.3	0.3	5.5	25.0	2.7	0.7	6.2
30	—	0.2	7.1	6.2	0.8	5.2	4.9	1.8	0.5	9.8	45.2	4.9	1.4	11.7
120	—	<0.1	<0.1	0.1	0.2	1.5	2.1	0.6	0.3	11.8	56.9	6.8	2.0	17.4
360	—	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	9.6	53.5	8.0	3.0	25.3

зы β -излучения в кронах, согласно нашим расчетам, могла уменьшиться до 20 раз. На этот временной период исследуемый показатель составлял ~ 0.8 мкГр/с на опытном объекте Мс-1, 0.2 мкГр/с на Кл-1 и 0.01–0.02 мкГр/с на Гн-1 и Зк-1 (рис. 1, а). На высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова заметное снижение (\sim до 4 раз) наиболее вероятно только на опытном объекте Мс-1, при неизменной величине дозового показателя на остальных (рис. 1, в). Мощность поглощенной дозы внешнего γ -излучения по всей высоте древостоя снижалась до 40 раз на ближайших к ЧАЭС опытных объектах (0.06 мкГр/с на Мс-1 и 0.044 мкГр/с на Кл-1) и до 25 раз – на наиболее удаленных (0.02–0.03 мкГр/с на Гн-1 и Зк-1) по сравнению с первыми сутками после прекращения радиоактивных выпадений, при этом ос-

новной вклад в мощность поглощенной дозы внешнего β -излучения вносят $^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$ и $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$ (см. табл. 3). По мере удаления от ЧАЭС вклад первого, согласно ретроспективной оценке, будет снижаться с 62 до 11%, а второго, наоборот, возрастать с 17 до 56%. На дальнем следе радиоактивных выпадений достаточно заметным (до 17%) мог быть вклад $^{137}\text{Cs} + ^{137m}\text{Ba}$ в мощность дозы, обусловленную β -излучением. Во внешнем γ -излучении на ближнем следе выпадений важную роль играл ^{95}Zr – до 65% спектра. По мере удаления от ЧАЭС его вклад в мощность дозы внешнего γ -излучения уменьшался и на дальнем следе до 80% γ -спектра определяли радионуклиды цезия. Указанные тенденции в изменении парциального вклада отдельных радионуклидов в величину мощности поглощенной дозы обоих видов

Таблица 5. Вклад радионуклидов из состава аварийного выброса в мощность поглощенной дозы внешнего γ -излучения в середине кроны древесных растений (% от общей)**Table 5.** Contribution of radionuclides from the emergency release to the absorbed dose rate of external γ -radiation in the middle of the crown of woody plants

Время, сут	^{239}Np	$^{132}\text{Te} + ^{132}\text{I}$	^{131}I	$^{140}\text{Ba} + ^{140}\text{La}$	^{141}Ce	^{103}Ru	$^{95}\text{Zr} + ^{95}\text{Nb}$	$^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$	$^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$	^{134}Cs	^{125}Sb	$^{137}\text{Cs} + ^{137\text{m}}\text{Ba}$
Мс-1												
1	47.7	18.4	7.1	12.6	0.8	3.3	9.0	0.3	0.2	0.2	<0.1	0.2
10	7.4	7.4	11.4	27.7	2.4	10.3	29.7	0.9	0.8	0.9	0.1	0.8
30	<0.1	0.1	4.0	19.1	3.4	15.3	50.7	1.9	1.7	1.8	0.2	1.8
120	<0.1	<0.1	<0.1	0.4	1.7	10.6	64.6	5.2	5.1	5.6	0.7	6.0
360	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.7	21.2	13.3	15.0	20.1	2.7	26.9
Кл-1												
1	3.8	66.7	8.9	8.5	0.5	3.3	5.5	0.1	0.2	1.2	0.1	1.1
10	0.6	26.5	14.2	18.6	1.5	10.1	18.2	0.5	0.8	4.4	0.2	4.2
30	<0.1	0.5	5.6	14.6	2.4	17.2	35.5	1.2	2.0	10.4	0.5	10.1
120	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	0.9	8.7	33.2	2.4	4.2	23.9	1.1	25.3
360	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	4.7	2.6	5.4	36.7	1.9	48.5
Гн-1												
1	6.0	52.7	11.6	12.2	0.8	4.5	8.8	0.3	1.1	1.0	–	0.9
10	0.7	16.9	15.1	21.5	2.0	11.3	23.2	0.8	3.2	2.8	–	2.8
30	<0.1	0.3	5.3	14.9	2.8	16.9	39.7	1.6	6.8	6.0	–	5.9
120	<0.1	<0.1	<0.1	0.3	1.1	9.2	39.9	3.4	15.7	14.6	–	15.8
360	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.3	6.9	4.5	24.1	27.2	–	36.8
Зк-1												
1	–	70.0	14.1	5.1	0.1	4.3	0.4	0.0	0.5	2.9	0.1	2.5
10	–	28.3	22.9	11.3	0.3	13.4	1.3	0.1	1.9	10.8	0.5	9.2
30	–	0.5	9.3	9.0	0.4	23.2	2.6	0.3	4.6	26.2	1.2	22.6
120	–	<0.1	<0.1	0.1	0.1	8.2	1.7	0.4	6.9	41.4	1.9	39.2
360	–	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.2	0.3	5.7	42.1	2.1	49.4

излучения могли сохраниться до конца первого года после прекращения радиоактивных выпадений.

Промежуток времени от 4 до 12 мес. с момента прекращения радиоактивных выпадений характеризовался дальнейшим снижением мощности поглощенной дозы. Так, дозовый показатель по β -излучению в кронах деревьев мог снизиться до 200 раз: до 100 нГр/с на опытном объекте Мс-1, 20 – на Кл-1 и ~1.5 нГр/с на Гн-1 и Зк-1. На высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова уменьшение исследуемого показателя могло достигать 10 раз. Мощность поглощенной дозы внешнего γ -излучения в середине кроны до 10 раз меньше по сравнению с β , составляя 10–20 нГр/с на Мс-1 и Кл-1, 1–2 нГр/с на Гн-1 и Зк-1.

За первый год после радиоактивных выпадений в кронах древесных растений поглощенная доза по внешнему β -излучению составляла от 0.5 Гр на опытном объекте Зк-1 до 30 Гр на Мс-1 и по γ -излучению 0.12 и 2.9 Гр соответственно (рис. 2). При этом за первый месяц после аварийных выпадений было накоплено 40% поглощенной дозы, а за два – 60%. В дальнейшем темп накопления дозы существенно замедлялся.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего следует указать, что предпринятая авторами ретроспективная оценка формирования радиационной обстановки в сосновых насаждениях только по 15 радионуклидам далеко не полная и исчерпывающая, что связано, главным

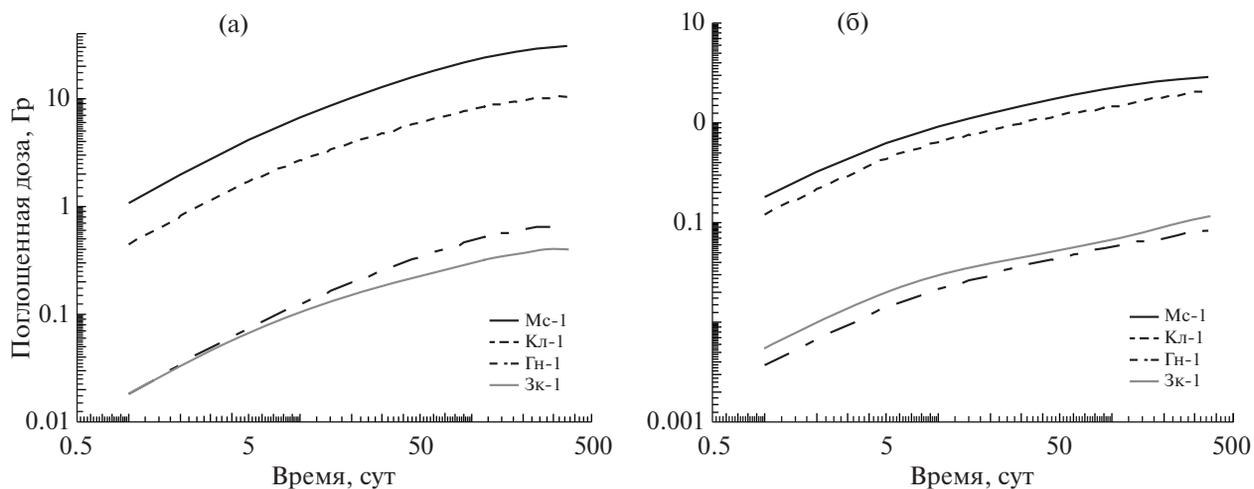


Рис. 2. Динамика поглощенной дозы в середине кроны сосновых насаждений на опытных объектах: а – β -излучение; б – γ -излучение.

Fig. 2. Dynamics of the absorbed dose in the middle of the crown of pine plantations at experimental sites: а – β -radiation; б – γ -radiation.

образом, с недостатком достоверной информации по радиоэкологической обстановке на начальном этапе после аварийных радиоактивных выпадений ЧАЭС. Практически отсутствуют данные по объемной активности радиоактивных изотопов инертных газов в составе облака, выброшенного непосредственно в момент взрыва и перемещавшегося в западном и северо-западном направлениях. При этом активность инертных газов на несколько математических порядков превышала таковую для других продуктов деления, выход из активной зоны достигал 100%, а доза в облаке достигала десятков Гр [14]. Кроме того, не рассматривается выброс короткоживущих радионуклидов с периодом полураспада менее 2 сут. Это объясняется несколькими причинами. Во-первых, основной выброс радионуклидов, который сформировал северный след выпадений, произошел 27–29 апреля 1986 г. и к этому времени значительная часть короткоживущих радионуклидов уже распалась [14, 20]. Во-вторых, для ретроспективной оценки формирования радиационной обстановки важны относительно точные экспериментальные данные по соотношению различных радионуклидов в составе выпадений на местности, которые были получены только к середине мая 1986 г. [4, 9, 10, 14]. В-третьих, реакция деления прекратилась в момент разрушения активной зоны, о чем свидетельствовало снижение активности короткоживущих радионуклидов в составе выброса. При этом изменение соотношения ряда материнских и дочерних радионуклидов с различным периодом полураспада в его составе позволили сделать предположение о прекращении наработки короткоживущих радиоизотопов [14, 21]. В-четвертых,

γ -спектрометрические измерения в облаке радиоактивного выброса, выполненные в первой декаде мая 1986 г., свидетельствовали о преобладании исследованных нами радионуклидов в составе радиоактивного выброса [22]. Таким образом, к моменту прекращения активных фаз развития аварии и самих аварийных выбросов активность короткоживущих радионуклидов на опытных объектах снизилась многократно и установить уровень загрязнения ими не представлялось возможным.

В радиоактивном загрязнении опытных объектов прослеживалась тенденция снижения суммарной плотности радиоактивных выпадений по мере удаления от ЧАЭС, что подтверждается результатами других исследований [14, 23]. При этом снижался вклад в суммарное загрязнение местности радионуклидами из состава топливной компоненты выпадений с низкой и промежуточной летучестью (^{239}Np , ^{140}Ba , ^{141}Ce , ^{95}Zr , ^{89}Sr , ^{91}Y , $^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$, $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$) и, соответственно, возрастала доля легколетучих ($^{132}\text{Te} + ^{132}\text{I}$, ^{131}I , ^{134}Cs , $^{137}\text{Cs} + ^{137\text{m}}\text{Ba}$), связанных с конденсационной, аэрозольной и газообразной формами. Это подтверждается рядом исследований [21, 23], согласно которым соотношение плотности загрязнения почвы $^{144}\text{Ce}/^{137}\text{Cs}$ в диапазоне от 8 до 10 свидетельствовало о преобладании топливной компоненты выпадений, что фактически и наблюдалось на опытном объекте Мс-1. Его радиоактивное загрязнение было обусловлено перемещением облака радиоактивного выброса в северо-западном направлении в первые сутки после аварии [14], а также наличием темноокрашенного налета на поверхности хвои вследствие значительных доз

контактного облучения, наблюдавшегося И.М. Булавином в мае 1986 г. [11]. Значительное превышение плотности выпадений легколетучих радиоизотопов цезия, йода и теллура в составе выпадений по сравнению с ^{144}Ce свидетельствует о загрязнении удаленных участков (Зк-1) аэрозольной и газообразными формами радионуклидов [14, 15, 21]. Например, от 30 до 90% радиоизотопов йода в атмосферном воздухе в ближнем следе радиоактивных выпадений находилось в газообразной форме [14]. О преобладании легколетучих радионуклидов в загрязнении удаленных (>200 км) от ЧАЭС лесных массивов в Лунинецком, Воложинском и Костюковичском лесхозах свидетельствуют результаты наших исследований [13]: плотность загрязнения почвы ^{90}Sr была сопоставима с глобальными радиоактивными выпадениями. Кроме того, к концу апреля 1986 г. над этими участками прошли интенсивные дожди, что привело к формированию мозаичного радиоактивного загрязнения лесных массивов [20].

Наличие “цезиевых” пятен на ближнем следе радиоактивных выпадений на опытном объекте Кл-1 могло быть обусловлено осаждением радионуклидов из воздушных масс, формирующихся на протяжении III фазы развития аварии, во время которой произошел перегрев урано-графитовой смеси и повышенный выход легколетучих радионуклидов [4]. Это подтверждается большими величинами коэффициентов фракционирования $^{132}\text{Te} + ^{132}\text{I}$, ^{131}I относительно ^{144}Ce .

Значительный вклад радиоизотопов рутения в радиоактивные выпадения на разных расстояниях от ЧАЭС объясняется его относительно высокой летучестью вследствие возможного перехода в летучее четырехоксидное состояние, а также его наличием в газообразной форме (до 13% от величины суммарного выброса) [14]. В целом же ретроспективная оценка плотности аварийных выпадений на исследованных опытных объектах хорошо согласуется с данными других исследователей, согласно которым в лесных насаждениях 10-километровой зоны плотность загрязнения в 1987–1988 гг. достигала: по ^{144}Ce и ^{106}Ru – до 37 МБк/м², ^{90}Sr – до 7.4 МБк/м², ^{137}Cs – до 18.5 МБк/м², ^{134}Cs – до 9.25 МБк/м², а суммарная поверхностная активность β -излучающих радионуклидов достигала 111 МБк/м² [8, 9, 24].

Величина мощности поглощенной дозы внешнего β - и γ -излучения по высоте древостоя на опытных объектах в целом коррелировала с суммарной активностью радионуклидов, поступивших в исследуемые насаждения: в первые сутки после выпадений максимальная мощность дозы наиболее вероятна на объектах с наибольшей суммарной плотностью выпадений (Мс-1 и Кл-1). Изменения последней определяли динамику мощности дозы на опытном объекте: как прави-

ло, наиболее интенсивное ее снижение происходило при преобладании короткоживущих радионуклидов в составе радиоактивных выпадений. Это хорошо прослеживается по внешнему γ -излучению: мощность дозы на опытных объектах Кл-1 и Зк-1 с большим долевым вкладом радиоизотопов цезия снижается медленнее, чем на остальных. Причем к концу первого года после радиоактивных выпадений на объекте Кл-1 она превышает таковой показатель для Мс-1, хотя суммарная плотность выпадений на последнем была существенно выше. Полученные авторами результаты подтверждаются данными по динамике мощности экспозиционной дозы на всех следах радиоактивных выпадений с разным радионуклидным составом [14].

Отмечено более интенсивное снижение мощности экспозиционной дозы смешанного β - и γ -излучения по сравнению с измеренным только для последнего, что свидетельствовало о преобладающем вкладе β -излучения в формирование радиационной обстановки [9]. Показано, что в первые недели мощность дозы β -излучения в 10–100 раз превышала таковую для γ -излучения [10]. Преобладание β -излучения подтверждается и полученными нами данными: в течение первого года после радиоактивных выпадений мощность поглощенной дозы в гомогенной воздушно-растительной среде кроны и подкоронового пространства, обусловленная этим видом излучения, от 2 до 10 раз больше по сравнению с γ -излучением (см. рис. 1). Это еще раз подчеркивает важность учета мощности поглощенной дозы β -излучения при оценке доз облучения. Так, согласно [18, 19], в воздушно-растительной среде с плотностью 2 кг/м³ ~90% энергии излучения β -частиц, образованных при радиоактивном распаде $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$, поглощается на расстоянии 3.5 м, $^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$ – 4.6 м.

На протяжении периода ретроспективного моделирования по всем опытным объектам происходило уменьшение мощности дозы внешнего β -излучения в кроне древесных растений, обусловленное поверхностным очищением и радиоактивным распадом радионуклидов. Однако на высоте 1 м над поверхностью почвы этот процесс наблюдался только на объекте Мс-1. Это объясняется тем, что при высоте древостоя 4 м (табл. 1) формировалось более однородное поле β -излучения по высоте с определяющим вкладом излучения радионуклидов, находящихся в кроне древесных растений, а общее снижение мощности дозы определял радиоактивный распад во всех компонентах соснового насаждения. На опытных объектах Кл-1, Гн-1 и Зк-1 мощность дозы β -излучения на высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова определялась радионуклидами, поступившими на его поверхность непосред-

ственно при радиоактивных выпадениях и с поверхности крон по мере их очищения. При этом вклад излучения от радионуклидов, находящихся в кроне деревьев, практически отсутствует. Перемещение β -излучателей на напочвенный покров из крон деревьев в течение года, в какой-то мере, компенсирует их радиоактивный распад, и поэтому мощность поглощенной дозы по этому виду излучения оставалась практически постоянной на протяжении первых нескольких месяцев после прекращения выпадений.

Провести сравнительный анализ результатов ретроспективной оценки и реально измеренных величин мощности поглощенной дозы можно только в первом приближении. На это есть целый ряд объективных причин. Прежде всего, первые наземные дозиметрические измерения в зоне распространения аварийных выбросов были направлены на обследование территории вокруг ЧАЭС и населенных пунктов в 30-километровой зоне [5]. Авиационная γ -съемка местности позволяла быстро и эффективно охватить большие территории, однако с ее помощью практически невозможно получить данные о изотопах с энергией <0.3 МэВ [4] и определить внешнюю дозу от β -излучения.

Исследования в лесных биогеоценозах были начаты только с середины мая 1986 г. [6–10], причем оснащение дозиметрическими приборами оставляло желать лучшего при практически полном отсутствии возможности измерения плотности потока β -частиц и средней энергии этого вида излучения, что имеет принципиальное значение для разработки дозиметрических моделей. Как правило, мощность экспозиционной дозы β -излучения в воздухе оценивали по измерениям смешанного β - и γ -излучения с помощью дозиметра ДП-5В [9–11, 14, 24]. Поэтому очевидно, что достоверных данных по содержанию короткоживущих радионуклидов в компонентах окружающей среды и связанной с ними мощности дозы внешнего β - и γ -излучения в первые недели после аварии до сих пор нет и уже, скорее всего, не будет.

Первые измерения мощности экспозиционной дозы внешнего γ -излучения, выполненные 27 апреля, свидетельствовали, что на удалении 15–30 км в северо-восточном направлении относительно АЭС исследуемый показатель находился в диапазоне 0.25–1 Р/ч (0.6–2.4 мкГр/с в единицах мощности поглощенной дозы) [14]. В дальнейшем, при совместном проведении аэрогаммасъемки и измерений на местности была выделена зона, в которой мощность экспозиционной дозы на высоте 1 м над земной поверхностью на 10.05.1986 г. превышала 20 МР/ч (48 нГр/с), в которую вошли и опытные объекты Мс-1 и Кл-1 [14, 20]. Сосновое насаждение опытного объекта Гн-1 находилось в зоне 5–20 МР/ч

(12–48 нГр/с) [14, 20]. Важно отметить как весьма условные границы этих зон, так и значительную неравномерность радиоактивного загрязнения и мощности дозы в их пределах [8–10, 14]. В частности, в зоне с мощностью экспозиционной дозы >20 МР/ч (>48 нГр/с) выявлены локальные участки с уровнем облучения до 1 Р/ч (2.4 мкГр/с) [8–10]. Существуют и иные подходы к зонированию лесных насаждений по величине мощности дозы и степени поражения древесных растений, которые были признаны многими радиобиологами, проводившими исследования в лесах 30-километровой зоны [6–10]. Так, согласно карты-схемы радиационного поражения лесов [8] опытные объекты Мс-1 и Кл-1 следует отнести к зоне среднего поражения, для которой мощность экспозиционной дозы по внешнему γ -излучению на высоте 1 м над земной поверхностью на 01.06.1986 г. находилась в диапазоне 0.05–0.2 Р/ч (0.12–0.5 мкГр/с), а объект Гн-1 – в зоне слабого поражения с мощностью дозы <20 МР/ч (<48 нГр/с), что сопоставимо с рассчитанными авторами величинами мощности поглощенной дозы.

Непосредственные измерения мощности экспозиционной дозы на опытных объектах Мс-1 и Гн-1 были выполнены в июне 1987 г. [11]. На Мс-1 исследуемый дозовый показатель на высоте 1 м составил по γ -излучению ~ 4 МР/ч (9.7 нГр/с), что практически совпадает с полученным авторами расчетным значением 11 нГр/с. По смешанному β - и γ -излучению результаты измерений были равны 50–60 МР/ч (120–145 нГр/с), а рассчитанные – 206 нГр/с. На опытном объекте Гн-1 измеренная мощность экспозиционной дозы по внешнему γ -излучению составляла 0.3 МР/ч (0.8 нГр/с), а рассчитанная – 0.85 нГр/с. В целом расчетные величины мощности дозы можно считать в достаточной степени близкими с измеренными на местности, что позволяет провести, в первом приближении, оценки суммарной дозы в исследуемых сосновых насаждениях в первый послеаварийный год.

В ходе выполненных ретроспективных оценок уже за первый месяц после прекращения радиоактивных выпадений поглощенная доза внешнего γ -излучения в кронах сосновых насаждений объекта Мс-1 могла достигать 1.5 Гр, Кл-1 – 1 Гр, Гн-1 и Зк-1 – ~ 0.05 Гр. При этом наиболее интенсивное увеличение мощности дозы было характерно для первых двух месяцев после аварийных выпадений, затем темп снизился и к концу первого года суммарная доза составляла 3, 2 и 0.1 Гр соответственно. Полученные данные согласуются с результатами, приведенными в работе [10], поскольку Мс-1 и Кл-1 находятся в зоне среднего поражения сосновых лесов, в которых поглощенная доза оценена на 01.06.1986 г. величиной 5–6 Гр, а Гн-1 – в зоне слабого поражения с расчетной дозой 0.5 Гр. Полученные расхождения могут

быть связаны с более точным учетом формируемой поглощенной дозы при проведении инструментальных измерений и вводом поправок на возможное радиоактивное загрязнение короткоживущими радионуклидами (с периодом полураспада <2 сут), которые в настоящей работе не учитываются, поскольку именно в первые сутки после выпадений формировалось до 70% поглощенной дозы облучения растений [9].

Мощность поглощенной дозы внешнего β -излучения в однородной воздушно-растительной среде кроны древесных растений была примерно в 8–10 раз больше по всем опытным объектам, что, в целом, соответствует литературным данным о преобладании этого вида излучения в формировании радиационного воздействия на лесные насаждения [10]. При этом необходимо отметить, что оценка дозы β -облучения наиболее чувствительных генеративных органов и тканей требует разработки соответствующей дозиметрической модели, которая могла бы учесть поглощение энергии излучения в ее чувствительной части и окружающих кутикулярных тканей.

Выполненная ретроспективная оценка внешнего облучения сосновых насаждений ближнего следа радиоактивных выпадений ЧАЭС позволяет сделать вывод о формировании доз облучения, достаточных для индукции биологических эффектов [8–10]. При этом существуют указания на то, что память об остром радиационном воздействии многие годы спустя может влиять на ответную реакцию растений с высокой радиочувствительностью [25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективная оценка формирования радиационной обстановки в сосновых насаждениях северного сектора ближнего и дальнего следа аварийных радиоактивных выпадений Чернобыльской АЭС свидетельствует о снижении суммарной плотности загрязнения почвы по мере удаления от станции. Установлено, что вклад радионуклидов из состава топливной компоненты радиоактивных выпадений (Ce, Np, Zr) в суммарном загрязнении опытных объектов находится в обратной, а вклад легколетучих радиоизотопов (Te, I, Cs) – в прямой зависимости от расстояния до ЧАЭС.

В кроне древесных растений происходило формирование объемных источников ионизирующего излучения, связанное с ее высокой задерживающей способностью по отношению к радиоактивным выпадениям из атмосферы. При этом в связи с относительно небольшой плотностью воздушно-растительной среды древостоя мощность поглощенной дозы внешнего β -излучения в середине кроны была до 10 раз выше по сравнению с таковым показателем для γ -излучения.

Кратность различий мощности дозы по внешнему β -излучению в середине кроны и на высоте 1 м над поверхностью почвы находилась в прямой зависимости от высоты древостоя.

В течение первого года после аварийных радиоактивных выпадений происходило снижение мощности поглощенной дозы β - и γ -излучения по высоте древостоя, интенсивность которой находилась в прямой зависимости от вклада короткоживущих радионуклидов в составе аварийных радиоактивных выпадений. При этом мощность дозы β -излучения в кроне древесных растений снижалась до 200 раз, а на высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова не более чем в 10 раз по обоим видам ионизирующего излучения. Установлено, что до 40% поглощенной дозы в кроне древесных растений могло быть накоплено в течение первого месяца после радиоактивных выпадений и до 60% – в течение последующих двух. Интегральная поглощенная доза в воздушно-растительной среде кроны по внешнему β -излучению могла составить от 0.5 Гр на опытном объекте Зк-1 до 30 Гр на Мс-1 и по γ -излучению – от 0.12 до 2.9 Гр соответственно.

Таким образом, из представленных результатов следует, что в первые месяцы после аварии на Чернобыльской АЭС в древесном ярусе сосновых насаждений были сформированы дозы, достаточные для индукции биологических эффектов, что необходимо учитывать при оценке риска последующего хронического облучения. Полученные в этом направлении результаты будут важны не только с точки зрения радиоэкологии, но и для понимания фундаментальных экологических процессов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Статья подготовлена при поддержке гранта РФФИ № 21-16-00004.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ICRP 2002. A framework for assessing the impact of ionizing radiation on non-human species. ICRP Publication 91 // Ann. ICRP. 2002. V. 33. № 3. 74 p.
2. Романов Г.Н. Ликвидация последствий радиационных аварий: Справочное руководство. М.: ИздАТ, 1993. 336 с. [Romanov G.N. Likvidatsiya posledstviy radiatsionnykh avariy: Spravochnoye rukovodstvo. M.: IzdAT, 1993. 336 s. (In Russ.)]
3. Радиационно-гигиенические аспекты преодоления последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. Г.Г. Онищенко и А.Ю. Поповой. Т. 1. СПб.: НИИРГ им. проф. П.В. Рамзаева, 2016. 448 с. [Radiological and hygienic issues of the mitigation of the Chernobyl NPP accident consequences / Ed. G.G. Onishchenko i A.Yu. Popova. V. 1. SPb.: RERH after prof. P.V. Ramzayeva, 2016. 448 p. (In Russ.)]

4. *Израэль Ю.А., Вакуловский С.М., Ветров В.А. и др.* Чернобыль: радиоактивное загрязнение природных сред / Под ред. акад. Ю.А. Израэля. Л.: Гидрометеоздат, 1990. 296 с. [*Izrael Yu.A., Vakulovskiy S.M., Vetrov V.A. i dr.* Chernobyl: radioaktivnoye zagryazneniye prirodnykh sred / Pod red. akad. Yu.A. Izraelya. L.: Gidrometeoizdat, 1990. 296 s. (In Russ.)]
5. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры / Под общ. ред. Л.А. Ильина и В.А. Губанова. М.: ИзДАТ, 2001. 752 с. [Крупные радиационные аварии: posledstviya i zashchitnyye меры / Pod obshch. red. L.A. Illina i V.A. Gubanova. M.: IzDAT, 2001. 752 s. (In Russ.)]
6. *Пристер В.С., Ткаченко Н.В.* Распределение гамма-излучающих радионуклидов по различным компонентам хвойного леса в течение двух лет после радиоактивного загрязнения // I Всесоюз. Радиобиол. съезд: Тез. докл., 21–27 августа 1989 г. М., 1989. С. 100. [*Prister V.S., Tkachenko N.V.* Raspredeleniye gamma-izluchayushchikh radionuklidov po razlichnym komponentam kivoynogo lesa v techenie dvukh let posle radioaktivnogo zagryazneniya // I Vsesoyuznyu radiobiologicheskiiy syezd: Tezisy dokl., 21–27 avgusta 1989 g. Moskva, 1989. S. 100. (In Russ.)]
7. *Тихомиров Ф.А., Сидоров В.П.* Радиационные повреждения леса в зоне ЧАЭС // Биологические и радиоэкологические аспекты аварии на ЧАЭС: Мат. I Междунар. конф., 10–18 сентября 1990 г. М., 1990. С. 18. [*Tikhomirov F.A., Sidorov V.P.* Radiatsionnyye povpezhdeniya leca v zone ChAEC // Biologicheskie i radioekologicheskie aspekty avarii na ChAEC: Materialy I Mezhdunar. konf., 10–18 sentyabrya 1990 g. Moskva, 1990. S. 18. (In Russ.)]
8. Карта-схема радиационного поражения хвойных лесов в районе аварии на Чернобыльской АЭС (М 1:100000), с пояснительной запиской / Г.М. Козубов, А.И. Таскаев, И.С. Федотов и др. Сыктывкар, 1991. [Karta-skhema radiatsionnogo porazheniya kivoynykh lesov v rayone avarii na Chernobylskoy AES (M 1:100000), s poyasnitelnoy zapiskoy / G.M. Kozubov, A.I. Taskayev, I.S. Fedotov i dr. Syktyvkar, 1991. (In Russ.)]
9. *Абатуров Ю.Д., Абатуров А.В., Быков А.В. и др.* Влияние ионизирующего излучения на сосновые леса в ближайшей зоне Чернобыльской АЭС. М.: Наука, 1996. 240 с. [*Abaturov Yu.D., Abaturov A.V., Bykov A.V. i dr.* The effect of ionizing irradiation on the pine forests in the nearest zone of the Chernobyl nuclear power plant. M.: Nauka, 1996. 240 p. (In Russ.)]
10. *Козубов Г.М., Таскаев А.И.* Радиобиологические исследования хвойных в районе Чернобыльской катастрофы (1986–2001 гг.). М.: ИПЦ Дизайн. Информатика. Картография, 2002. 272 с. [*Kozubov G.M., Taskayev A.I.* Radiobiology investigations of conifers in region of the Chernobyl disaster (1986–2001.). M.: PPC Design. Information. Cartography, 2002. 272 p. (In Russ.)]
11. *Булавик И.М.* Обоснование лесопользования в условиях радиоактивного загрязнения Белорусского Полесья : Дис.... д-ра с.-х. наук: 06.03.03. Гомель: Институт леса НАН Беларуси, 1998. 278 с. [*Bulavik I.M.* Obosnovaniye lesopolzovaniya v usloviyakh radioaktivnogo zagryazneniya Belorusskogo Polesya : Dis.... d-ra s.-kh. nauk: 06.03.03. Gomel: Institut lesa NAN Belarusi, 1998. 278 s. (In Russ.)]
12. *Bréchnac F., Oughton D., Mays C. et al.* Addressing ecological effects of radiation on populations and ecosystems to improve protection of the environment against radiation: Agreed statements from a Consensus Symposium // J. Environ. Radioactiv. 2016. V. 158–159. P. 21–29.
13. *Переволоцкий А.Н.* Распределение ^{137}Cs и ^{90}Sr в лесных биогеоценоза. Гомель: РНИУП “Институт радиологии”, 2006. 255 с. [*Perevolotskiy A.N.* Raspredeleniye ^{137}Cs i ^{90}Sr v lesnykh biogeotsenoza. Gomel: RNIUP “Institut radiologii”, 2006. 255 s. (In Russ.)]
14. *Израэль Ю.А.* Радиоактивные выпадения после ядерных взрывов и аварий. СПб.: Прогресс-погода, 1996. 355 с. [*Izrael Yu.A.* Radioactive fallout after Nuclear Explosions and Accidents. SPb.: Progress-pogoda, 1996. 355 p. (In Russ.)]
15. *Панченко С.В., Савкин М.Н., Шутов В.Н.* Радиационно-гигиеническая обстановка и дозы облучения населения. Препринт № ИБРАЕ-97–10. М.: ИБРАЭ РАН, 1997, 19 с. [*Panchenko S.V., Savkin M.N., Shutov V.N.* The radiation-hygienic situation and doses to the population. Preprint № ИБРАЕ-97-10. M.: Nuclear Safety Institute, 1997. 19 p. (In Russ.)]
16. *Shvidenko A.Z., Schepaschenko D.G., Nilsson S., and Buluy Yu.I.* Tables and models of growth and productivity of forests of major forest forming species of northern Eurasia (standard and reference materials). Moscow, 2008. 886 p.
17. *Спиридонов С.И., Фесенко С.В., Гераськин С.А. и др.* Оценка доз облучения древесных растений в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 4. С. 443–449. [*Spiridonov S.I., Fesenko S.V., Geras'kin S.A. et al.* The dose estimation of wood plants in the long-term after the Chernobyl NPP Accident // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2008. V. 48. № 4. S. 443–449. (In Russ.)]
18. *Переволоцкий А.Н., Спиринов Е.В., Переволоцкая Т.В., Спиридонов С.И.* Модель расчета мощности поглощенной дозы в вертикальном профиле почвы в острую фазу радиоактивных выпадений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 4. С. 415–424. [*Perevolotskiy A.N., Spirin E.V., Perevolotskaya T.V., Spiridonov S.I.* Model for calculating the distribution of absorbed dose rate in the vertical soil profile in the acute phase radioactive fallout // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2018. V. 58. № 4. S. 415–424. (In Russ.)]
19. *Спиринов Е.В.* Методические указания по оценке доз облучения компонентов агроэкосистем. Обнинск: ФГБНУ ВНИИРАЭ, 2014. 22 с. [*Spirin E.V.* Metodicheskiye ukazaniya po otsenke doz oblucheniya komponentov agrokosistem. Obninsk: FGBNU VNIIRAЕ, 2014. 22 s. (In Russ.)]
20. Атлас современных и прогнозных аспектов последствий аварии на Чернобыльской АЭС на пострадавших территориях России и Беларуси (АСПА Россия-Беларусь) / Под ред. Ю.А. Израэля и И.М. Богdevича. Москва, Минск: Фонд “Инфосфера” – НИА-Природа, 2009. 140 с. [The Atlas of recent and predictable aspects of consequences of

- Chernobyl accident on polluted territories of Russia and Belarus (ARPA Russia-Belarus) / Eds Yu.A. Izrael, I.M. Bogdevich // Moscow-Minsk: "Infosphere" Foundation – NIA Nature, 2009. 140 p. (In Russ.)]
21. Вакуловский С.М., Орлов М.Ю., Сныков В.П. Оценка состояния аварийного реактора 4-го энергоблока Чернобыльской АЭС по отношению активностей выброшенных радионуклидов // Атомная энергия. 1991. Т. 70. Вып. 4. С. 230–234. [Vakulovskiy S.M., Orlov M.Yu., Snykov V.P. Assessment of accident unit of Chernobyl NPP using relationship of released radionuclides activity // Atomnaya energiya, 1991. V. 70. № 4. P. 230–234. (In Russ.)]
 22. Римский-Корсаков А.А., Федотов П.И., Дубасов Ю.А. и др. Исследование выброса аварийного реактора 4-го блока Чернобыльской АЭС // Сб. науч. тр. Радиевого института им. В.Г. Хлопина. Т. XIV. СПб.: ФГУП "НПО Радиевый институт им В.Г. Хлопина", 2009. С. 10–22. [Rimsky-Korsakov A.A., Fedotov P.I., Dubasov Yu.V. et al. Study of Radionuclide Release from Chernobyl Unit IV Reactor Accident // Sb. nauch. tr. Radiyevogo instituta im. V.G. Khlopina. T. XIV. SPb.: FGUP "NPO Radiyevyy institut im V.G. Khlopina", 2009. S. 10–22. (In Russ.)]
 23. Орлов М.Ю., Сныков В.П., Хваленский Ю.А. и др. Радиоактивное загрязнение территории Беларуси и России после аварии на Чернобыльской АЭС // Атомная энергия. 1992. Т. 72. Вып. 4. С. 371–376. [Orlov M.Yu., Snykov V.P., Khvalenskiy Yu.A. et al. Radioactive contamination of the Belorussia and Russia territories after Chernobyl Accident // Atomnaya energiya. 1992. V. 72. № 4. P. 371–376. (In Russ.)]
 24. Радиоактивное загрязнение территории Беларуси (В связи с аварией на ЧАЭС) / Под ред. В.И. Парфенова и Б.И. Якушева. Минск: Наука и техника, 1995. 582 с. [Radioaktivnoye zagryazneniye territorii Belarusi (V svyazi s avariyei na ChAES) / Pod red. V.I. Parfenova i B.I. Yakusheva. Minsk: Nauka i tekhnika, 1995. 582 s. (In Russ.)]
 25. Crisp P.A., Ganguly D., Elchten S.R. et al. Reconsidering plant memory: intersections between stress recovery, RNA turnover, end epigenetics // Sci. Advances. 2016. V. 2. e1501340.
 26. Geras'kin S., Volkova P., Vasiliyev D. Et al. Scots pine as a promising indicator organism for biomonitoring of the polluted environment: A case study on chronically irradiated populations // Mutat. Res. 2019. V. 842. P. 3–13.

Retrospective Assessment of Formation of Radiation Situation in Pine Plantations in First Year after Chernobyl Accident

T. V. Perevolotskaya^a, A. N. Perevolotsky^a, and S. A. Geras'kin^{a,#}

^aRussian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Russia

[#]E-mail: stgeraskin@gmail.com

The article presents results of retrospective assessment density of radionuclide deposition as result of Chernobyl accident for pine plantations growing on northern highway of Belarusian sector of the 30-kilometer zone around station. A decrease in total density of soil contamination and proportion of radionuclides of fuel component of emissions was found as it moved away from Chernobyl NPP. Change in contribution to absorbed dose rate from external β - and γ -radiation along height of woody plants, depending on time and location of experimental objects in relation to Chernobyl NPP, is analyzed. The important role of external β -radiation in formation of irradiation of crowns of woody plants in first months after radioactive fallout is shown. A decrease in power of absorbed dose of external β - and γ - radiation in studied plantings is proportional to contribution to total radioactive contamination of short-lived radionuclides. Up to 40% of radiation dose absorbed by crowns of woody plants was accumulated in first month after radioactive emissions and up to 60% – during next two. The results of a retrospective assessment of formation of radiation situation in first year after emergency emissions in pine plantations can be used to assess long-term consequences of major radiation accidents on living organisms.

Keywords: radioactivity, crown surface of woody plants, surface layer of soil, radionuclides, β -radiation, γ -radiation, accidental radioactive fallout, absorbed dose rate, pine stands, emergency releas

УДК 539.1.047: 574.24: 582.475.4

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ХВОИ СОСНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ СПУСТЯ 35 ЛЕТ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС

© 2022 г. Е. С. Макаренко^{1,*}, М. А. Лыченкова¹, С. А. Гераськин¹,
А. Н. Переволоцкий¹, Т. В. Переволоцкая¹

¹Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск, Россия

*E-mail: makarenko_ek_obninsk@mail.ru

Поступила в редакцию 18.01.2022 г.

После доработки 22.02.2022 г.

Принята к публикации 02.03.2022 г.

Спустя 35 лет после аварии на Чернобыльской АЭС оценены морфометрические показатели хвои сосны обыкновенной, произрастающей на территории Полесского государственного радиационно-экологического заповедника в Гомельской области Республики Беларусь. Изучена изменчивость хвои по длине и массе, индексы флуктуирующей асимметрии, частота и степень поражения хвои некрозом на трех импактных и двух контрольных участках. Мощность амбиентного эквивалента дозы γ -излучения на высоте 1 м менялась на импактных участках от 0.25 до 9.85 мкЗв/ч. Длина и масса хвои, индексы флуктуирующей асимметрии в исследуемых популяциях имели значимые отличия от контрольных значений, но не демонстрировали связи с радиационным воздействием. Частота сильно пораженных некрозом хвоинок на большинстве радиоактивно загрязненных участков значимо выше обоих контролей. Таким образом, даже спустя 35 лет после аварии в популяциях сосны обыкновенной – одного из наиболее радиочувствительных видов растений – можно обнаружить морфологические изменения, связанные с радиационным воздействием.

Ключевые слова: сосна обыкновенная, Чернобыльская авария, хроническое облучение, хвоя, некрозы, флуктуирующая асимметрия

DOI: 10.31857/S0869803122030067

Спустя десятилетия в научном сообществе отсутствует единое мнение о последствиях аварии на Чернобыльской АЭС для биоты [1], что делает актуальными тщательные исследования долгосрочных последствий для организмов, населяющих загрязненные районы. Чаще всего при изучении действия ионизирующего излучения (ИИ) на биологические объекты оценивают генетические эффекты, так как они наблюдаются в широком диапазоне доз – от малых до сублетальных – и имеют большое значение при оценке отдаленных последствий облучения. Так, из 55 исследований, проведенных на растениях как в полевых, так и в лабораторных условиях, в 53% оценивали повреждение и восстановление ДНК, а в 22% работ анализировали цитогенетические эффекты [2]. Работы по морфологии, оценке жизнеспособности семян составляли гораздо меньшую долю исследований – по 9%. Таким образом, существует явно недостаточно сведений о влиянии ИИ на морфологию растений. Ясное понимание эффектов хронического облучения на уровне фенотипа важно, потому что именно особь является основной единицей естественного отбора и, следовательно, основой долгосрочных экологически значимых эффектов.

Одним из показателей, позволяющих оценить изменения морфологических параметров, является флуктуирующая асимметрия (ФА), т.е. сумма ненаправленных отклонений от идеальной двусторонней симметрии. ФА изучали при хроническом радиационном воздействии после аварии на разных организмах, включая растения [3, 4], моллюсков [3], ракообразных [5, 6] и грызунов [7].

В настоящей работе объектом исследования выбрана сосна обыкновенная (*Pinus sylvestris* L.). В Северной Евразии сосна является одним из основных лесобразующих видов, в существенной степени влияющих на жизнь других растений. Сосна радиочувствительна, а длительный период существования хвои позволяет накопить достаточно высокую поглощенную дозу ионизирующего излучения. Сосна включена Международной комиссией по радиологической защите в число референтных биологических видов, на которых базируется современная концепция радиационной защиты окружающей среды [8].

В сосновых насаждениях в отдаленный период после Чернобыльской аварии проведены комплексные исследования на разных уровнях организации растительного сообщества. Установлена повышенная цитогенетическая изменчивость,

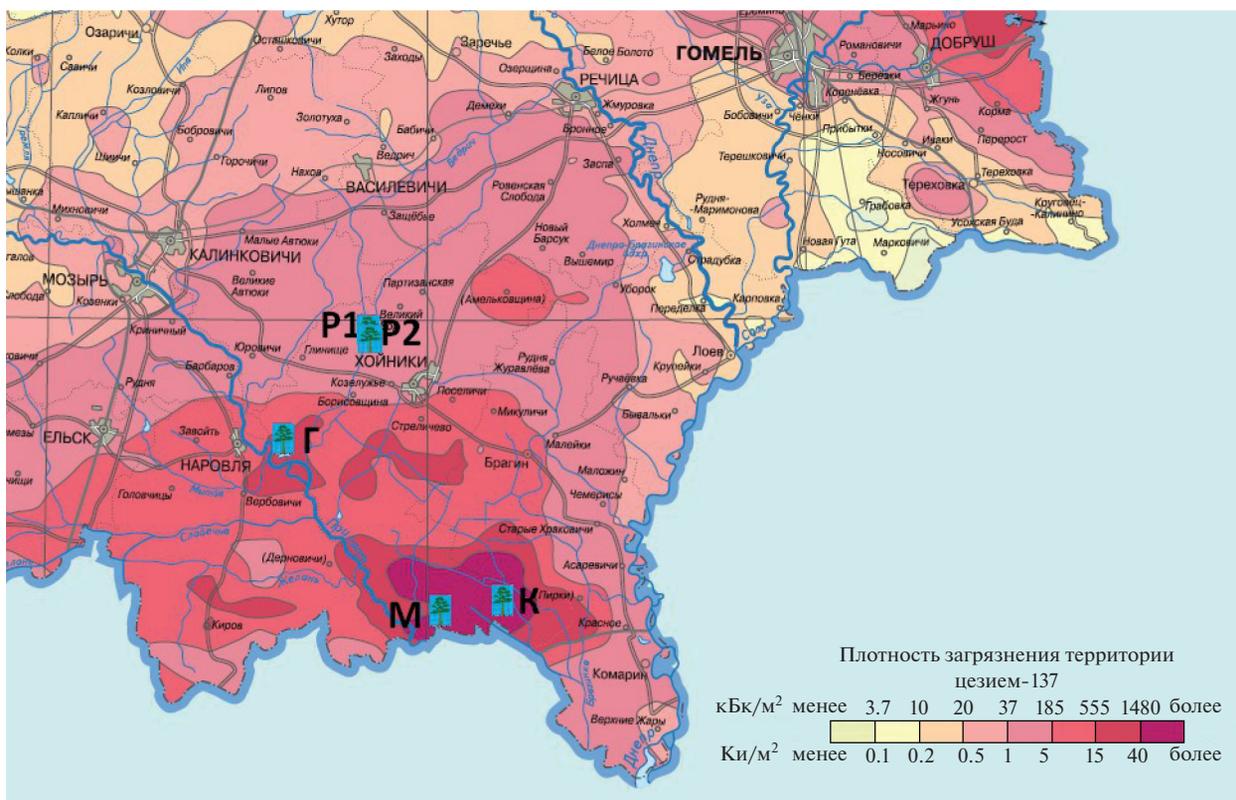


Рис. 1. Схема расположения экспериментальных участков. Плотность загрязнения почвы ¹³⁷Cs в 2016 г. [15].
Примечание. P1, P2 – контрольные участки около бывшего населенного пункта (бнп) Руденька, Г – бнп Гнездинка, М – бнп Масаны, К – бнп Кулажин.

Fig. 1. The map representing experimental plots location. Pollution of ¹³⁷Cs in 2016 (Atlas ..., 2009).

Note: R 1, R 2 – control sites near the former settlement (fs) Rudenka, G – fs Gnezdinka, M – fs Masany, K – fs Kulazhin.

статистически значимо связанная с уровнями радиационной нагрузки [9], и показано, что хроническое радиационное воздействие способно нарушать присущие природным популяциям закономерности саморазвития [10]. На основе исследования шести кодоминантных (изоферменты) и доминантных (AFLP) генетических маркеров установлено, что общая частота мутаций в изоферментных локусах увеличивается с ростом годовой поглощенной дозы, а также изменена генетическая структура популяций, произрастающих в условиях хронического облучения [11–13]. Показано, что популяции сосны обыкновенной, произрастающие в районах с высоким содержанием радионуклидов в почве, развиваются в условиях окислительного стресса и характеризуются модуляцией уровня низкомолекулярных антиоксидантов [11], повышенным уровнем метилированных цитозинон по сравнению с контрольными популяциями [12]. Транскриптомный анализ тканей *P. sylvestris* выявил, что адаптивные реакции в ответ на хроническое облучение включают в себя модуляцию концентраций АФК и ионного баланса, а также контроль клеточных повреждений за счет усиления экспрессии генов,

кодирующих гистоны и белки теплового шока [14]. Показано, что регистрируемый в изучаемых популяциях в течение многих лет повышенный уровень мутагенеза не сказывается на репродуктивной способности сосен, а качество семян в хронически облучаемых популяциях в значительной степени определяется погодными условиями [15].

Широкий спектр морфологических изменений (отмирание побегов и хвои, различные морфозы) был обнаружен в первые годы после аварии [16], однако спустя десятилетия подобных исследований проведено недостаточно. Поэтому целью данной работы было изучение морфометрических показателей хвои сосны обыкновенной, произрастающей в Полесском государственном радиационно-экологическом заповеднике (ПГРЭЗ), в отдаленный период после аварии на ЧАЭС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Импактные участки были выбраны на территории ПГРЭЗ в Хойникском и Брагинском районах Гомельской области республики Беларусь (рис. 1). Контрольные участки расположены вне заповедника, на расстоянии около 70 км от ЧАЭС.

Таблица 1. Данные о радиационной обстановке на изучаемых участках
Table 1. Data on the radiation situation at the studied sites

Участки	Географические координаты	Мощность амбиентного эквивалента дозы на высоте 1 м, мкЗв/ч	Удельная активность ¹³⁷ Cs в хвое 2-летн., Бк/кг
Руд 1	51°58'45.7" с.ш. 29°53'41.93" в.д.	0.10 ± 0.004	495 ± 103
Руд 2	51°58'41.3" с.ш. 29°53'46.86" в.д.	0.10 ± 0.005	320 ± 48
Гнез	51°38'58.09" с.ш. 29°48'25.96" в.д.	0.25 ± 0.001	2537 ± 278
Мас	51°30'27.86" с.ш. 30°1'49.3" в.д.	2.67 ± 0.05	21070 ± 950
Кул	51°33'16.88" с.ш. 30°13'36.48" в.д.	9.85 ± 0.34	58950 ± 1970

Географические координаты и параметры радиационной обстановки в 2021 г. представлены в табл. 1.

Почва исследуемых участков — дерново-подзолистая, физико-химические характеристики сходны. Состав насаждений 10С, тип леса и условий произрастания — сосняк мшистый (А₂), бонитет I-II. Модельные деревья II класса возраста.

Двухлетнюю хвою отбирали в конце июня 2021 г. с 11 деревьев на каждом участке. На 50 парах хвоинок с дерева оценивали следующие морфометрические показатели хвои: длина, масса, индекс флуктуирующей асимметрии длины и массы. Длину хвои измеряли линейкой с точностью до 0.5 мм. Далее хвою подсушивали 14 мин в сушильном шкафу с доведением температуры до 125°C. Взвешивание проводили на лабораторных аналитических весах марки Ohaus Adventurer Pro (Ohaus Corporation, Pine Brook, США) с точностью до 0.1 мг. Индекс ФА по длине и массе хвоинок рас-

считывали согласно методике [18]. Степень поражения хвои некрозом оценивали по методике [19].

При статистической обработке данные были проверены на наличие выбросов, которые исключены из дальнейшего анализа. Результаты представлены как средние значения и стандартные ошибки среднего. Все расчеты, включая корреляционный анализ, проводили в программном обеспечении Microsoft Office Excel 2003. Для определения значимости отличия от контроля использовали *U*-критерий Манна-Уитни в Statistica 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Длина и масса хвои. Согласно полученным данным (рис. 2), длина хвои сосны обыкновенной с наиболее радиоактивно загрязненного участка Кулажин значительно выше обеих контролей. Выявлена положительная корреляция между длиной хвоинок и мощностью амбиентного эквивалента

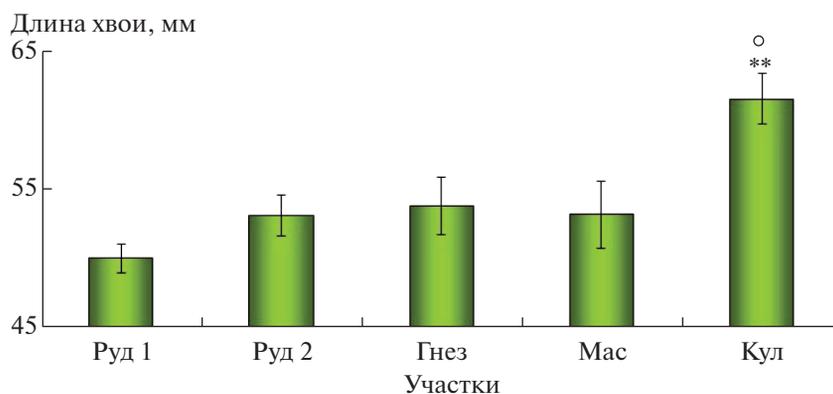


Рис. 2. Зависимость длины хвои сосны обыкновенной от участка.

** Значимое отличие от контрольного участка Руд 1, $p < 0.01$; ° — значимое отличие от контроля Руд 2, $p < 0.05$.

Fig. 2. Needle length in relation to the study plots.

** Significant difference from Rud 1, $p < 0.01$; ° — significant difference from Rud 2, $p < 0.05$.

Таблица 2. Масса хвои на исследуемых участках
Table 2. Needles weight at the study plots

Параметр	Участки				
	Руд 1	Руд 2	Гнез	Мас	Кул
Масса хвои, мг	11.5 ± 0.5	15.8 ± 0.8*	12.4 ± 1.0	11.8 ± 0.8	13.6 ± 0.8

* Значимое отличие от контрольного участка Руд 1, $p < 0.05$.

дозы на высоте 1 м ($r = 0.93$; $p < 0.05$), удельной активностью ^{137}Cs в хвое 2-го года ($r = 0.92$; $p < 0.05$).

На референтном участке Руд 2 масса двухлетней хвои значимо выше контрольного уровня Руд 1 (табл. 2). Зависимость этого показателя от мощности амбиентного эквивалента дозы ($r = 0.07$) и удельной активностью ^{137}Cs в хвое 2-го года ($r = 0.23$) отсутствует.

Флуктуирующая асимметрия. Данные о длине и массе парных хвоинок были использованы для оценки индексов ФА по длине и массе хвои и изучения закономерностей их изменения в условиях хронического радиационного воздействия. Индекс ФА по длине хвои на участке Масаны значимо превышает контрольный уровень Руд 2 (рис. 3). Корреляционный анализ не выявил зависимости данного параметра от мощности амбиентного эквивалента дозы ($r = 0.30$) и удельной активности ^{137}Cs в хвое 2-го года ($r = 0.35$).

Индекс ФА, рассчитанный по массе парных хвоинок представлен в табл. 3 и не имеет значимых отличий от контрольных значений. Обнаружена положительная корреляция между данным показателем и мощностью амбиентного эквивалента дозы ($r = 0.89$; $p < 0.05$) и удельной активностью ^{137}Cs в хвое 2-го года ($r = 0.92$; $p < 0.05$).

Нарушение морфогенеза, определяемое по наличию брахибласт с тремя хвоинками, было обнаружено только на участке Гнездинка в единствен-

ном экземпляре. Поэтому данных для каких-либо заключений о таких нарушениях развития недостаточно.

Некрозы хвои. При изучении частоты встречаемости некротических пятен на хвое выделяли три степени поражения, частота которых представлена на рис. 4.

Частота здоровой хвои значимо ниже на всех радиоактивно загрязненных участках и контрольном участке Руд 2. Корреляционный анализ выявил не значимую отрицательную корреляцию здоровой хвои с мощностью амбиентного эквивалента дозы ($r = -0.50$; $p > 0.05$) и удельной активностью ^{137}Cs в хвое 2-го года ($r = -0.55$; $p > 0.05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При высоких уровнях промышленных выбросов [20] или радионуклидного загрязнения [21] наблюдается угнетение ростовых процессов, характеризующееся снижением длины хвои, линейного прироста побегов, массы хвои и др. Г.М. Козубовым и соавт. [22] было обнаружено стимулирующее действие облучения в дозах 0.7–1.0 Гр на сосну, выразившееся в увеличении массы хвои в 1.5 раза. Таким образом, эффекты хронического воздействия на морфологические характеристики не всегда однозначны. Полученные в данной работе результаты по оценке длины хвои согласуются с полученными нами ранее [23]. В 2016 г. длина хвои была значимо больше на

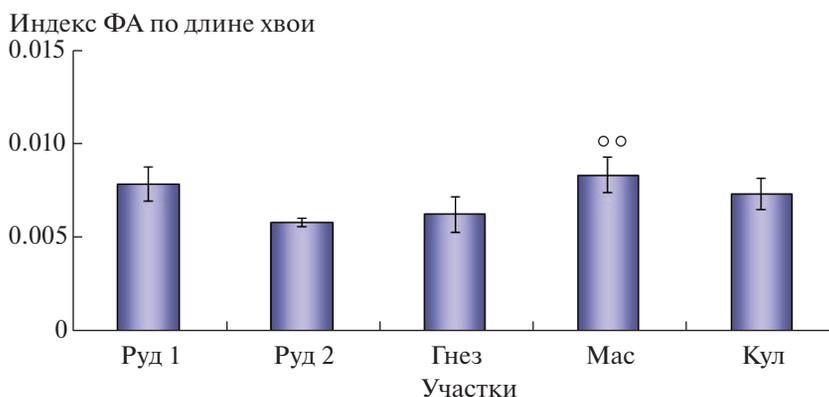


Рис. 3. Зависимость индекса ФА длины хвои от участка.
°° Значимое отличие от контрольного участка Руд 2, $p < 0.01$.

Fig. 3. FA index estimated from needle length measurements in relation to the study plots.
°° Significant difference from Rud 2, $p < 0.01$.

Таблица 3. Индекс ФА по массе хвои на исследуемых участках
Table 3. Needles weight FA indices at the study plots

Параметр	Участки				
	Руд 1	Руд 2	Гнез	Мас	Кул
Индекс ФА по массе	0.052 ± 0.003	0.053 ± 0.004	0.052 ± 0.004	0.056 ± 0.004	0.057 ± 0.003

участке Кулажин, чем на участке Масаны ($p < 0.003$). А в результатах 2021 г. длина хвои на участке Кулажин также значительно превышает данный показатель на площадке Масаны ($p < 0.004$), что свидетельствует о воспроизводимости результатов, хотя они были получены на других деревьях. Однако в 2016 г. в качестве референтных были использованы популяции из Брянской области приблизительно в 200 км от импактных участков, тогда как в 2021 г. расстояние между референтными и наиболее удаленными импактными участками составляло около 50 км. Таким образом, вероятны некоторые различия как в почвенных характеристиках, так и в природно-климатических условиях, которые повлияли на то, что разница длины хвои между контрольными популяциями в разные годы составила 13 мм. Поэтому, несмотря на то что обнаружено значимое уменьшение длины хвои на радиоактивно загрязненных территориях относительно референтных участков [23] и увеличение длины хвои в исследовании 2021 г., сделать однозначный вывод о влиянии хронического радиационного воздействия на размеры хвои не представляется возможным в том числе из-за разных контрольных уровней.

За 4 года исследования воздействия радиоактивного загрязнения в районе аварии Чернобыльской АЭС на массу хвои сосны обыкновенной только в 2013 г. было обнаружено значимое превышение уровня контрольного участка для

всех импактных популяций [24]. В остальные годы, как и в 2021 г., устойчивой связи с уровнем радиационного воздействия обнаружено не было.

Значимое повышение индекса ФА по длине хвои сосны на импактных участках встречалось ранее как в районе Чернобыльской, так и Фукусимской аварии [24, 25]. Однако, как и в данной работе, увеличение ФА обнаружено не на всех радиоактивно загрязненных участках. В настоящее время в районе аварии ЧАЭС при диапазоне внешней (0.1–40 мкГр/ч) и внутренней (0.1–273 мкГр/ч) мощности поглощенной дозы не обнаружены изменения флуктуирующей асимметрии листьев березы и хвои сосны обыкновенной [4]. Вероятно, исследуемые уровни радиоактивного загрязнения недостаточны для индуцирования устойчивого морфологического эффекта или это связано с особенностями самого метода. Согласно работе [2], где исследовали четыре поколения *Arabidopsis thaliana* при хроническом радиационном воздействии ^{137}Cs , значимые различия с контролем по вертикальной асимметрии были обнаружены только в 50% случаев.

Результаты исследования индекса ФА по массе хвои с отсутствием значимых отличий от контроля согласуются с полученными ранее данными для сосны обыкновенной и красной японской сосны, произрастающими в условиях хронического радиационного воздействия [23, 25]. Положительная корреляция данного показателя с

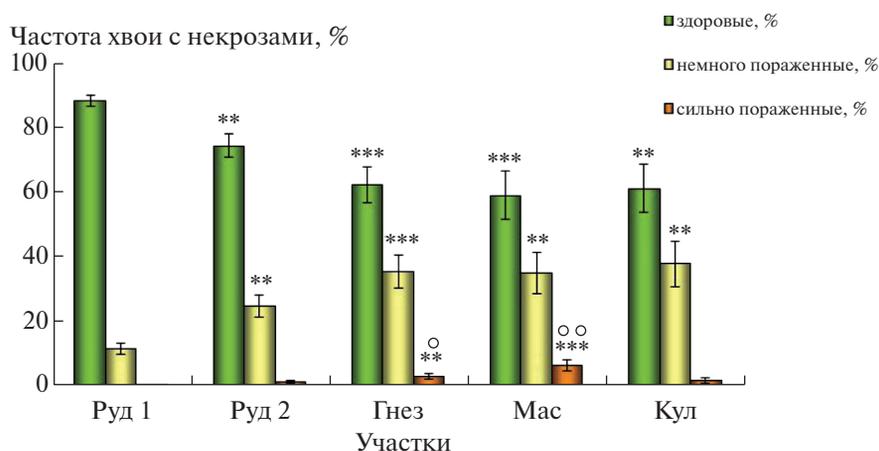


Рис. 4. Частота поражения некрозами хвои сосны обыкновенной на исследуемых участках.

** и *** – значимые отличия от контроля Руд 1, $p < 0.01$ и $p < 0.001$; ° и °° – значимые отличия от контроля Руд 2, $p < 0.05$ и $p < 0.01$.

Fig. 4. Frequency of needles with necrotic damage depending on the study plots.

** , *** – significant difference from Rud 1, $p < 0.01$, $p < 0.001$; °, °° – significant difference from Rud 2, $p < 0.05$, $p < 0.01$.

мощностью амбиентного эквивалента дозы и удельной активностью ^{137}Cs в хвое, видимо, требует дополнительного подтверждения. Sandner and Matthies [26] указывают, что флуктуирующая асимметрия является плохим показателем стресса из-за слабых корреляций у *Silene vulgaris* (Moench), поскольку даже после воздействия семи разных методов обработки стрессом (включая засуху и токсичность металлов) корреляции были слабыми. Наиболее сильные корреляции были обнаружены только при воздействии стресса высокой интенсивности, и поэтому для хронического стресса с низкой дозой ионизирующего излучения это, возможно, не было наиболее подходящим показателем. Тем не менее Sandner и Matthies не измеряли асимметрию после облучения, поэтому данный метод нельзя полностью отвергать как вариант исследования.

Аналогично работе [23], частота здоровой хвои в 2021 г. отрицательно коррелирует с уровнем радиационного воздействия, а пораженной некрозом – положительно. Некроз хвои был отмечен на соснах, получивших дозы 15–20 Гр после аварии на ЧАЭС [27]. В такой хвое были обнаружены черные включения и потемнение цитоплазмы в клетках гипо- и эндодермы и трансфузионной ткани, различные виды повреждения мезофилла, а местами и разрушение клеток мезофилла.

Результаты данного эксперимента на сосне обыкновенной не продемонстрировали значимых морфологических эффектов в хронически облучаемых популяциях, но выявили некоторые изменения длины, ФА длины хвои, поражения ее некрозом. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для уточнения возможных биологических последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 21-16-00004).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beresford N.A., Fesenko S., Konoplev A. et al. Thirty years after the Chernobyl accident: what lessons have we learnt? // J. Environ. Radioact. 2016. V. 157. P. 77–89. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2016.02.003>
2. Caplin N.M. Developmental, morphological and physiological effects of chronic low doses of ionizing radiation on plants on earth and in space: A thesis for the degree of Doctor of Philosophy. 2019. 254 p.
3. Yavnyuk A.A., Efremova N.N., Protsenko O.N. et al. Fluctuating asymmetry of zebra mussel (*Dreissena polymorpha* Pall.) and floating pondweed (*Potamogeton natans* L.) in water bodies within the Chernobyl accident Exclusion Zone // Radioprot. 2009. V. 44. № 5. P. 475–479. <https://doi.org/10.1051/radiopro/20095088>
4. Kashparova E., Levchuk S., Morozova V. et al. A dose rate causes no fluctuating asymmetry indexes changes in silver birch (*Betula pendula* (L.) Roth.) leaves and Scots pine (*Pinus sylvestris* L.) needles in the Chernobyl Exclusion Zone // J. Environ. Radioact. 2020. V. 211. P. 105731. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2018.05.015>
5. Fuller N., Smith J.T., Nagorskaya L.L. et al. Does Chernobyl-derived radiation impact the developmental stability of *Asellus aquaticus* 30 years on? // Sci. Total Environ. 2017. V. 576. P. 242–250. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.10.097>
6. Fuller N., Smith J.T., Takase T. et al. Radiocaesium accumulation and fluctuating asymmetry in the Japanese mitten crab, *Eriocheir japonica*, along a gradient of radionuclide contamination at Fukushima // Environ. Pollut. 2022. V. 292. P. 118479. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118479>
7. Oleksyk T.K., Novak J.M., Purdue J.R. et al. High levels of fluctuating asymmetry in populations of *Apodemus flavicollis* from the most contaminated areas in Chernobyl // J. Environ. Radioact. 2004. V. 73. № 1. P. 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2003.07.001>
8. ICRP. Environmental Protection: the Concept and Use of Reference Animals and Plants // Ann. ICRP. 2008. V. 38. № 4–6. P. 1–242.
9. Geras'kin S., Oudalova A., Dikareva N. et al. Effects of radioactive contamination on Scots pines in the remote period after the Chernobyl accident // Ecotoxicol. 2011. V. 20. P. 1195–1208. <https://doi.org/10.1007/s10646-011-0664-7>
10. Geras'kin S., Oudalova A., Kuzmenkov A. et al. Chronic radiation exposure modifies temporal dynamics of cytogenetic but not reproductive indicators in Scots pine populations // Environ. Pollut. 2018. V. 239. P. 399–407. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.058>
11. Volkova P., Geras'kin S., Kazakova E. Radiation exposure in the remote period after the Chernobyl accident caused oxidative stress and genetic effects in Scots pine populations // Scientific Rep. 2017. V. 7. P. 43009. <https://doi.org/10.1038/srep43009>
12. Volkova P.Y., Geras'kin S.A., Horemans N. et al. Chronic radiation exposure as an ecological factor: hypermethylation and genetic differentiation in irradiated Scots pine populations // Environ. Pollut. 2018. V. 232. P. 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.08.123>
13. Kazakova E.A., Volkova P.Yu., Geras'kin S.A. Analysis of Changes in the Genetic Structure of Chronically Irradiated Scots Pine Populations // Rus. J. Genetics: Appl. Res. 2018. V. 8. № 2. P. 124–134. <https://doi.org/10.1134/S2079059718020065>
14. Duarte G.T., Volkova P.Yu., Geras'kin S.A. The response profile to chronic radiation exposure based on the transcriptome analysis of Scots pine from Chernobyl affected zone // Environ. Pollut. 2019. V. 250. P. 618–626. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.064>
15. Geras'kin S., Vasiliyev D., Makarenko E. et al. Influence of long-term chronic exposure and weather conditions on Scots pine populations // Environ. Sci. Pollut. Res. 2017. V. 24. P. 11240–11253. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8692-3>
16. Козубов Г.М., Таскаев А.И. Радиобиологические исследования хвойных в районе Чернобыльской катастрофы. М.: НПЦ “Дизайн. Информация.

- Картография”, 2002. 256 с. [Kozubov G.M., Taskaev A.I. Radiobiologicheskie issledovanija hvoynih v rajone Chernobyl'skoj katastrofy. M.: NPC “Dizajn. Informacija. Kartografija”, 2002. 256 p. (In Russ.)]
17. Атлас современных и прогнозных аспектов последствий аварии на Чернобыльской АЭС на пострадавших территориях России и Беларуси (АСПА Россия-Беларусь) / Под ред. Ю.А. Израэля, И.М. Богдевича. М.: Фонд “Инфосфера” – НИА-Природа; Минск: Белкартография, 2009. 140 с. [Atlas sovremennyh i prognoznyh aspektov posledstvij аварии na Chernobyl'skoj АЭС na postradavshih territorijah Rossii i Belarusi (ASPA Rossiya-Belarus') / Pod red. Ju.A. Izrajelja, I.M. Bogdevicha. Moskva: Fond “Infosfera” – NIA-Priroda; Minsk: Belkarografija; 2009. 140 p. (In Russ.)]
 18. Kozlov M.V., Niemela P., Junttila J. Needle fluctuating asymmetry is a sensitive indicator of pollution impact on Scots pine (*Pinus sylvestris*) // Ecological Indicators. 2002. V. 1. P. 271–277.
 19. Экологический мониторинг: Учеб.-метод. пособие / Под ред. Т.Я. Ашихминой. М.: Академический проект, 2005. 416 с. [Jekologicheskij monitoring: Ucheb.-metod. posobie / Pod red. T.Ja. Ashihminoj. M.: Akademicheskij projekt; 2005. 416 p. (In Russ.)]
 20. Афанасьева Л.В., Кашин В.К., Пleshанов А.С. и др. Элементный состав хвои и морфологические параметры сосны обыкновенной в условиях атмосферного промышленного загрязнения в западном Забайкалье // Хвойные бореальные зоны. 2004. Вып. 2. С. 112–119. [Afanas'eva L.V., Kashin V.K., Pleshanov A.S. i dr. Jelementnyj sostav hvoi i morfologicheskije parametry sosny obyknovnojoj v uslovijah atmosfernogo promyshlennogo zagrijaznenija v zapadnom Zabajkal'e // Hvojnje boreal'nye zony. 2004. V. 2. P. 112–119. (In Russ.)]
 21. Федотов И.С., Кальченко В.А., Игонина Е.В. и др. Радиационно-генетические последствия облучения популяции сосны обыкновенной в зоне аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46. № 3. С. 268–278. [Fedotov I.S., Kal'chenko V.A., Igonina E.V. et al. Radiation and genetic consequences of ionizing irradiation on population of *Pinus sylvestris* L. within the zone of the Chernobyl NPP // Radiation biology. Radioecology. 2006. V. 46. № 3. P. 268–278. (In Russ.)]
 22. Козубов Г.М., Патов А.П., Кузин Е.А. Биометрические исследования вегетативных побегов сосны и ели при хроническом облучении // Тр. Коми научного центра УрО РАН. 1993. С. 105–117. [Kozubov G.M., Patov A.P., Kuzin E.A. Biometricheskie issledovanija vegetativnyh pobegov sosny i eli pri hronicheskom obluchenii // Trudy Komi nauchnogo centra UrO RAN. 1993. P. 105–117. (In Russ.)]
 23. Макаренко Е.С. Исследование морфологических параметров и генетического полиморфизма в природных популяциях сосны обыкновенной в условиях хронического радиационного воздействия: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Обнинск, 2018. 26 с. [Makarenko E.S. Issledovanie morfologicheskikh parametrov i geneticheskogo polimorfizma v prirodnyh populjacijah sosny obyknovnojoj v uslovijah hronicheskogo radiacionnogo vozdejstvija. [dissertation] Obninsk; 2018. 26 p. (In Russ.)]
 24. Makarenko E.S., Oudalova A.A., Geras'kin S.A. Morphometric Measurements of Scots Pine Needles from Radioactively Contaminated Area // XIII International Youth Scientific and Practical Conference “FUTURE OF ATOMIC ENERGY – AtomFuture 2017”, KnE Engineering. 2017. P. 8–13. <https://doi.org/10.18502/keg.v3i3.1601>.
 25. Geras'kin S., Yoschenko V., Bitarishvili S. et al. Multifaceted effects of chronic radiation exposure in Japanese red pines from Fukushima prefecture // Sci. Total Environ. 2021. V. 763. P. 142946. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142946>
 26. Sandner T.M., Matthies D. Fluctuating asymmetry of leaves is a poor indicator of environmental stress and genetic stress by inbreeding in *Silene vulgaris* // Ecological Indicators. 2017. V. 79. P. 247–253. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2017.04.030>
 27. Goltsova N., Abaturov Y., Abaturov A. et al. Chernobyl radionuclide accident: Effects on the shoot structure of *Pinus sylvestris* // Ann. Bot. Fennici. 1991. V. 28. № 1. P. 1–13.

Morphometric Indicators of Pine Needles 35 Years after the Chernobyl Accident

E. S. Makarenko^{a, #}, M. A. Lychenkova^a, S. A. Geras'kin^a,
A. N. Perevolotsky^a, and T. V. Perevolotskaya^a

^aRussian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Russia

[#]E-mail: makarenko_ek_obninsk@mail.ru

35 years after the accident at the Chernobyl nuclear power plant, morphometric indicators of the needles of Scots pine growing on the territory of the Polesye State Radiation-Ecological Reserve in the Gomel' region of Belarus were evaluated. In 2021, the variability of needles in length and weight, the indices of fluctuating asymmetry, the frequency and degree of damage to needles by necrosis at three impact and two control plots were studied. The power of the equivalent ambient dose of gamma radiation was from 0.25 to 9.85 mSv/h at a height of 1 m at the impact plots. The length and weight of needles, the indices of fluctuating asymmetry in the studied populations had significant differences from the control values, but were not of a systemic nature. The frequency of needles heavily damaged by necrosis in the most radioactively contaminated sites is significantly higher, than both controls. Thus, even 35 years after the accident, some morphological changes can be detected in the populations of Scots pine, one of the most radiosensitive plant species, which, however, are already few.

Keywords: Scots pine, Chernobyl accident, chronic irradiation, needles, necrosis, fluctuating asymmetry

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ РАДИОБИОЛОГИИ И РАДИОЭКОЛОГИИ ЗА 2021 ГОД

DOI: 10.31857/S0869803122030079

РАДИОБИОЛОГИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Радиационная генетика. В ИОГЕН РАН (А.В. Рубанович) завершен анализ многолетнего изучения гиперметилирования CpG-островков промоторов восьми генов (*p16/INK4A*, *p14/ARF*, *RASSF1A*, *GSTP1*, *TP53*, *ATM*, *SOD3*, *ESR1*) в двух репрезентативных независимых выборках облученных лиц (смешанная выборка № 1: ликвидаторы аварии на ЧАЭС, профессионалы-атомщики г. Сарова, жители территорий с радионуклидными загрязнениями – 124 чел., выборка № 2: работники реакторного и радиохимического производства ПО “Маяк” – 149 чел.). Выявлены однонаправленные эффекты, демонстрирующие дифференциальную значимость возраста и радиационного воздействия в метилировании различных генов. Не выявлено статистически значимых различий между экспонированной и соответствующей контрольной группой в частоте пациентов с метилированием генов *RASSF1A* и *p14/ARF*, но определена совокупность *p16/INKA*, *p53*, *GSTP1*, *SOD3*, *ATM*, *ESR1* локусов, гиперметилирование которых ассоциировано с радиационным воздействием. Уровни метилирования промоторов генов *GSTP1*, *p53*, *ATM*, *ESR1*, *p16*, *SOD3* дают возможность подтвердить факт облучения в отдаленном прошлом ($AUC = 0.744 \pm 0.028$; $p = 6.0E-12$, тестовая выборка). Эффективность прогноза превосходит соответствующие показатели для нестабильных и стабильных хромосомных aberrаций.

В ИТЭБ РАН (А.И. Газиев, Е.А. Кузнецова) изучали уровень суммарной внеклеточной ДНК (вкДНК) и митохондриальной (мтДНК) ДНК в сыворотке крови здоровых доноров в зависимости от пола и возраста. Обнаружено, что базовый уровень повреждений ДНК лейкоцитов крови и уровни вкДНК в сыворотке крови сильно варьируют у разных доноров. Концентрации вкДНК в целом у мужчин выше, чем у женщин. Наблюдается тенденция увеличения относительного количества копий мтДНК у женщин по сравнению с мужчинами; у пожилых индивидов оно варьирует у обоих полов, возможно, вследствие возрастных физиологических изменений. Таким образом, при использовании циркулирующих внекле-

точных ДНК в целях диагностики и мониторинга необходимо учитывать пол и возраст пациентов.

ИТЭБ РАН принял участие в международном инициативном проекте “The hCOMET project”, цель которого – установить контрольные значения уровней повреждений ДНК клеток человека (определяемые комета-тестом), исследовать влияние факторов образа жизни и воздействия генотоксичных агентов, выявить и сравнить различные источники внутри- и межлабораторной вариабельности результатов. Изучали причины межлабораторной вариабельности результатов при определении повреждений ДНК комета-тестом, а именно – роль изменения температуры поверхности раствора при электрофорезе с помощью тепловизора в реальном времени. Использовали щелочную версию комета-теста и электрофорез иммобилизованных в агарозу нуклеоидов клеток как необходимый этап метода. Было показано, что неоднородное нагревание электрофоретического раствора и конвекция могут быть причинами вариабельности результатов; пространственное распределение нагрева раствора зависит от размера и конфигурации используемой электрофоретической камеры.

Исследования в ИТЭБ РАН позволяют сделать вывод, что качественные и количественные изменения внеклеточных мтДНК и яДНК в биологических жидкостях могут быть использованы как биомаркеры для быстрой оценки лучевой реакции организма и как диагностическая и прогностическая неинвазивная “жидкая биопсия” в процессе радио-, химиотерапии опухолей. Определенные с помощью комета-теста уровни повреждений ДНК индивидуальных клеток могут свидетельствовать о генотоксическом воздействии различных физико-химических факторов на живые организмы и могут выступать как биомаркеры этих воздействий.

В Северском биофизическом научном центре (СБНЦ) ФМБА России (Р.М. Тахауов, Н.В. Литвяков) изучали связь однонуклеотидных полиморфизмов генов аутофагии (SNPs) с частотой хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах крови работников Сибирского химического комбината (СХК), подвергавшихся профессиональному хроническому радиационному воздействию

низкой интенсивности. В лимфоцитах крови условно здоровых работников СХК были идентифицированы SNPs генов аутофагии, ассоциированные с радиационно-индуцированными ХА, определяющими уровень индивидуальной радиочувствительности (ИРЧ) в условиях хронического облучения.

Проведено цитогенетическое исследование частоты нестабильных ХА, индуцируемых у работников СХК при радиационном воздействии в ходе их профессиональной деятельности. Для идентификации маркеров высокой ИРЧ проведено генотипирование ДНК лимфоцитов крови 87 работников СХК, подвергавшихся хроническому техногенному профессиональному радиационному воздействию, по SNPs генов аутофагии при помощи ПЦР в режиме реального времени. Ассоциация с повышенной частотой маркеров радиационного воздействия – дицентрических и кольцевых хромосом установлена для 14 SNPs генов аутофагии, а именно: *ATG3* (rs2638026, rs958935, rs16859775), *ATG4A* (rs5973842, rs5973843), *ATG4B* (rs4675930), *ATG4C* (rs12097658), *ATG5* (rs3827644, rs9372121, rs75555184, rs73775398), *ATG7* (rs6442260, rs904475) и *ATG10* (rs6882294). Для проверки и подтверждения полученных данных при помощи ПЦР в режиме реального времени для установленных 14 SNPs проведена валидация на расширенной выборке (323 работника СХК). В результате ассоциация с высокой частотой ХА подтверждена только для *ATG4B* rs4675930, *ATG3* rs2638026 и *ATG5* rs3827644. Валидирована связь SNP *ATG4B* rs4675930 с повышенной частотой дицентрических хромосом и с высокой частотой aberrантных клеток и парных фрагментов. С частотой непарных фрагментов ассоциирован SNP *ATG3* rs2638026, с высокой частотой парных фрагментов – SNP *ATG5* rs3827644. Таким образом, выявлены новые маркеры, характеризующие ИРЧ, которые могут быть использованы при разработке тест-системы для определения генетически детерминированной индивидуальной радиочувствительности при помощи ПЦР в режиме реального времени.

В СБНЦ ФМБА России (*Н.В. Литвяков*) разрабатывается система индикации дозы облучения и индивидуальной радиочувствительности по статусу метилирования генов-индикаторов лимфоцитов крови (на примере работников СХК). Изучается связь статуса метилирования ДНК генов лимфоцитов крови с дозой внешнего облучения (γ -излучение) и высокой частотой ХА. Проведен подбор валидационных групп работников СХК, которые включали персонал, подвергавшийся профессиональному хроническому внешнему облучению ионизирующим излучением (ИИ) в дозах от 10 до 1200 мЗв (валидационная группа 10–1200 мЗв, $n = 382$), в дозах от 100 до 300 мЗв (валидационная группа 100–300 мЗв,

$n = 114$), а также персонал, не подвергавшийся радиационному воздействию (контрольная группа, $n = 69$). С использованием рутинных цитогенетических методов проведено определение спектра и частоты нестабильных ХА в лимфоцитах крови работников СХК контрольной и обеих валидационных групп. Выявлено увеличение частоты aberrантных клеток, хроматидных и хромосомных фрагментов, а также дицентрических хромосом в лимфоцитах работников СХК, включенных в валидационную группу 100–300 мЗв, по сравнению с контрольной группой. По результатам работы создана база данных геномных библиотек XmaI-RRBS ДНК лимфоцитов крови работников СХК. Определены гены-индикаторы, уровень метилирования ДНК которых изменяется при радиационном воздействии. Выявлено девять генов, играющих важную роль в регуляции развития и роста клеток (*TSPAN9*), транскрипции (*CBFA2T3*, *EYA4*, *ZNF423*), репарации ДНК и регуляции клеточного цикла (*ABRAXAS1*), поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза (*PCSK6*, *CBFA2T3*), иммунной толерантности (*IDO2*) и обезвреживания ксенобиотиков (*CES2*).

В Уральском научно-практическом центре радиационной медицины (УНПЦРМ) ФМБА России (*А.В. Возилова*) впервые получены данные по оценке состава хроматина в микроядрах облученных на Южном Урале лиц с применением флуоресцентных зондов (mFISH, cen X). При изучении зависимости цитогенетических показателей от пола не было отмечено особенностей для нестабильных обменных ХА, однако были выявлены достоверно высокие значения длины теломерных районов хромосом у мужчин в мета- и акроцентрических хромосомах. Частота лимфоцитов с микроядрами (МЯ) была наиболее выражена у необлученных женщин 60–69 лет; у женщин, подвергшихся хроническому облучению, клетки с МЯ чаще встречались во всех возрастных группах (достоверные различия были отмечены для групп 50–59 лет). Центромерные сигналы X-хромосом в микроядрах чаще встречались в группе облученных женщин ($p = 0.04$), что отражает действие ионизирующего излучения (ИИ) на процесс нарушения сегрегации второй инактивированной X-хромосомы в митозе. Применение 24-цветного окрашивания позволило отметить, что у облученных лиц МЯ состоят из фрагментов более чем шесть разных хромосом ($p < 0.003$), что подтверждает способности ИИ приводить к репарацируемым разрывам ДНК, а следовательно, вызывать гибель клеток. На основании анализа данных, полученных за два года выполнения исследований, высказано предположение, что хроническое радиационное воздействие играет опосредованную роль в ходе реализации генетической программы клеточного старения как один из факторов, влияющих на физиологию старения.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Т.И. Иванова, И.А. Замулаева) проводили оценку влияния генетического полиморфизма rs4680 гена катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) на оксидативный статус плазмы крови женщин репродуктивного возраста, проживающих в районах радиоактивного загрязнения РФ, спустя 28–30 лет после аварии на ЧАЭС. Выявление полиморфных вариантов генов, влияющих на окислительно-восстановительный баланс, важно как для мониторинга здоровья лиц, находящихся в условиях хронического низкодозового воздействия, так и для выяснения фундаментальных закономерностей индивидуальной радиочувствительности. Показана значимая ассоциация гомозиготного генотипа GG *COMT* (высокая активность фермента) с повышенными показателями малонового диальдегида (МДА, маркер оксидативного стресса) плазмы крови 76 практически здоровых женщин репродуктивного возраста, населяющих районы Калужской и Брянской областей, в разной степени загрязненных радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС спустя 28–30 лет (средняя суммарная накопленная эффективная доза (СНЭД) 4.69 ± 0.17 и 23.12 ± 0.19 мЗв соответственно). Показатель МДА у носительниц генотипа GG (высокая активность) значимо выше ($P = 0.011$) по сравнению с таковым у носительниц генотипа AA *COMT* (по возрасту и индексу массы тела группы однородны: $P = 0.712$ и $0,715$ соответственно). Между уровнем радиационной нагрузки и показателями МДА значимых взаимосвязей не обнаружено ($P = 0.41$).

В ИОГЕН РАН (Г.Д. Засухина) изучена активность ряда генов и некодирующих РНК у мышей после пролонгированного облучения низкой мощностью. Облучение мышей СВА/с57Bl6 (94 животных) проводили в течение 21 ч при мощности дозы 10 мГр/мин. На 8-й и 10-й месяц после облучения в разных органах 14 мышей были обнаружены лимфомы. У животных с опухолями активность ряда онкосупрессоров (гены, микро- и длинные РНК) была ниже по сравнению с показателями для группы мышей без опухолей, тогда как активность онкогенов (генов, некодирующих РНК) повышалась. Эти показатели можно рассматривать в качестве ранних биомаркеров радиоиндуцированного образования опухолей.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (А.А. Москалев) проведен скрининг влияния на радиорезистентность *Drosophila melanogaster* подавления активности генов семейства *Argonaute* (*AGO1*, *AGO2*, *AGO3* и *piwi*), вовлеченных в биогенез и функционирование малых РНК. Установлено, что нокадаун *AGO1*, *AGO3* и *piwi* в клетках жирового тела имаго (аналог печени млекопитающих) повышает выживаемость после действия острого γ -излучения в дозе 700 Гр. Положительный эффект сопровождается снижением радиационно-индуцированной акти-

вации ретроэлементов, обуславливающих нестабильность генома, но не затрагивает активацию генов клеточного стресс-ответа. Результаты могут быть использованы при разработке радиопротекторных средств.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (Е.А. Юшкова, Л.А. Башлыков) исследованы трансгенерационные эффекты у потомков F1-180 хронически облученных популяций *Drosophila melanogaster* после аварии на Чернобыльской АЭС. В работе изучены природные популяции *Drosophila melanogaster*, отобранные в 2007 г. в Чернобыле на участках с различным уровнем радиационного загрязнения (0.15–12 мкГр/ч). Полученное от этих популяций потомство исследовали в лабораторных условиях для того, чтобы оценить влияние облучения родителей на мутационный процесс и выживаемость потомков. Трансгенерационное формирование эффектов влияния радиоактивного загрязнения наблюдали на уровне крупных хромосомных перестроек (доминантных летальных мутаций). Частота точковых/генных мутаций (рецессивных сцепленных с полом летальных мутаций) потомков облученных родителей соответствовала фактическому уровню спонтанного мутирования. Выживаемость потомков снижалась в течение 160 поколений и существенно коррелировала с уровнями доминантных летальных мутаций. Полученные результаты доказывают, что на изменения уровней исследуемых показателей, наряду с родительским облучением, могут влиять другие факторы (расстояние до ЧАЭС, время после первоначального облучения, место отбора и происхождение популяций), которые могут также внести существенный вклад в здоровье поколений животных, подвергающихся действию радиоактивного загрязнения.

В ВНИИРАЭ (С.А. Гераськин) изучены изменения экспрессии генов, вовлеченных в контроль транспорта и детоксикации кадмия, в корнях и ростках различных сортов ячменя. В корнях растений ячменя обыкновенного, произрастающих на почвах, загрязненных Cd и Zn в разных концентрациях и сочетаниях, проанализированы гены (*DCD*, кодирующий разложение D-цистеина, и *PCRI*, вовлеченный в контроль транспорта Ca^{2+} в корнях и его перемещение в надземную часть растений). Показано, что накопление Cd приводит к значимому возрастанию экспрессии гена *DCD*, а увеличение концентраций Zn ведет к существенному увеличению транскрипционной активности *PCRI*. В экспериментах было показано, что устойчивость ячменя к Cd связана с эффективностью осуществления барьерной функции корневой растений: устойчивые сорта накапливали существенно меньше Cd, чем чувствительные. Были установлены закономерные изменения экспрессии генов, вовлеченных в контроль транспорта и детоксикации Cd, в корнях и рост-

ках сортов ячменя, контрастных по устойчивости к Cd.

Отдаленные последствия действия радиации. В УНПЦРМ ФМБА России (*Е.А. Прахин*) в целях разработки технологии оценки персонифицированной реакции гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) человека на облучение на основе их ксенотрансплантации иммунодефицитным мышам определены дозовые закономерности показателей ГСК мышей двух линий, отличающихся по радиочувствительности. Выявлены два показателя, которые могут быть использованы для оценки радиочувствительности мышей *in vivo* и в модели аллотрансплантации ГСК иммунодефицитным мышам: коэффициент, выражающий отношение относительной интенсивности флюоресценции γH2AX в клетках костного мозга на 14-е сутки к данному параметру на 3-и сутки; коэффициент, выражающий отношение доли CD45^{low}CD117⁺ клеток в костном мозге на 14-е сутки по отношению к этому параметру на 3-и сутки после облучения. Установлено, что указанные коэффициенты для относительной интенсивности флюоресценции γH2AX в клетках костного мозга мышей NOD SCID и C57Bl/6-GFP имеют отрицательную линейную зависимость от дозы в диапазоне доз от 2.5 до 3.0 Гр. Для модели аллотрансплантации клеток мышей с нормальной радиорезистентностью C57Bl/6-GFP мышам с высокой радиочувствительностью NOD SCID данные коэффициенты сохраняют закономерности, выявленные у мышей C57Bl/6 и NOD SCID *in vivo*. Коэффициенты для доли CD45^{low}CD117⁺ клеток для клеток костного мозга мышей C57Bl/6 характеризуются положительной экспоненциальной зависимостью от дозы в диапазоне доз от 2.5 до 3.0 Гр, в то время как для клеток костного мозга мышей NOD SCID коэффициент имеет отрицательную экспоненциальную зависимость от дозы. В модели аллотрансплантации коэффициенты для доли CD45^{low}CD117⁺ клеток костного мозга мышей C57Bl/6-GFP и NOD SCID сохраняют разнонаправленную зависимость от дозы радиационного воздействия. Выявленные показатели могут быть использованы для разработки подходов к оценке персонифицированной реакции ГСК в модели ксенотрансплантации.

В ИБХФ РАН (*Л.Н. Шишкина*) совместно с ИБ Коми НЦ УрО РАН (*А.Г. Кудяшева*) продолжалось изучение влияния раздельного и совместного действия нитрата свинца в широком диапазоне доз и/или уранилнитрата в питьевой воде и хронического γ -излучения в суммарной дозе 1.6 сГр на формирование окислительного стресса в печени мышей СВА (самцы) и морфофункциональное состояние щитовидной железы в ранние и отдаленные сроки после окончания воздействий. Концентрации нитрата свинца соответствовали их содержанию в воде в производственных зонах,

а уранилнитрата – содержанию солей урана в природных водах на территории с повышенным уровнем радиоактивности в Республике Коми. Уровень излучения имитировал условия низкоинтенсивного внешнего γ -излучения на этих участках. В печени всех опытных групп мышей выявлены нарушения в системе регуляции процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), масштаб и направленность которых зависели от исходного состояния процессов ПОЛ и нелинейно зависели от содержания нитрата свинца в питьевой воде. Сложный и неоднозначный характер изменений параметров системы регуляции окислительных процессов в печени и структурного состояния щитовидной железы в зависимости от возраста животных, химической природы токсикантов и их концентрации, времени после окончания воздействий свидетельствует о невозможности прогнозирования последствий обитания млекопитающих в неблагоприятных экологических условиях путем экстраполяции результатов из области больших доз к малым дозам поллютантов.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (*А.Г. Кудяшева*) получены новые данные о путях адаптации природных популяций животных на клеточном уровне и более полно проанализирована степень неоднородности популяций полевки-экономки, обитающей в условиях техногенного радиоактивного загрязнения среды в разные фазы численности животных. Установлено, что взаимосвязь между массой печени и массой тела зверьков в фазе низкой численности возрастает по мере повышения радиоактивности участка обитания. У полевок радиового участка коэффициент линейной регрессии этой зависимости в 8 раз ниже, что указывает на снижение участия лизоформ в процессах пролиферативной активности печени. Выраженность взаимосвязей между минорными фракциями и отдельными морфофизиологическими показателями обусловлена исходным состоянием параметров ПОЛ и разной степенью насыщенности липидов в печени у полевок в фазах пика и спада численности.

С целью выяснения особенностей морфологического состояния коры надпочечника при комбинированном действии хронического ионизирующего излучения в малых дозах и фактора холода у полевки-экономки (*Alexandromys oeconomus* Pall.), обитающей в северо-таежной подзоне, проведены эксперименты в виварии ИБ Коми НЦ УрО РАН (*О.В. Ермакова*). Показано, что кора надпочечника полевок-экономок чувствительна к действию хронического γ -излучения в дозах 5.2–7.3 сГр, а также низких температур 0° и –10°С. При комбинированном действии хронического облучения и низкой температуры (–10°С) морфометрические показатели коры надпочечника максимальны. Показана значимость синергиче-

ского воздействия переохлаждения организма в усилении последствий хронического облучения. Результаты подтверждают, что хроническое облучение в низких дозах способно модифицировать клеточные и тканевые процессы, что может привести к нарушению жизненно важных функций организма.

В ИХФ РАН (И.Н. Когарко, В.В. Петушкова) проводится изучение радиационных “эффектов свидетеля” на межорганизменном уровне. Дистанционный “эффект свидетеля” является феноменом, наименее изученным с точки зрения проявлений и механизмов. Использовались облученные в дозе 3 Гр и необлученные мыши-“свидетели”, содержащиеся совместно. У необлученных мышей-“свидетелей” была выявлена тенденция к превышению показателей частоты микроядерных эритроцитов по сравнению с биоконтролем. У облученных животных было выявлено статистически значимое снижение частоты нормальных хроматофильных (оксифильных) эритроцитов с микроядрами по сравнению с γ -контролем. На основании полученных данных высказано предположение, что радиационный “эффект свидетеля” может иметь обратный характер, т.е. необлученные организмы способны снижать радиационные эффекты у облученных особей — “эффект спасения”.

В ИЭРИЖ РАН (В.Н. Позолотина) исследовали деревья сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.), выжившие после радиационной аварии на ПО “Маяк” 1957 г. в зоне Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС). Получена ретроспективная оценка влияния ионизирующей радиации и климата на годовой прирост деревьев с использованием дендрохронологических методов. Скорость радиального прироста сосны была значительно снижена в 1959 г. на участках с начальным уровнем загрязнения почв ^{90}Sr около 12.2 и 26.6 МБк/м², синхронность хронологии на загрязненных и контрольных участках была нарушена. Высота деревьев и их возраст играли важную роль в формировании накопленной дозы. Скорость роста деревьев восстановилась спустя 6–8 лет после аварии, в последующий период все процессы были высоко синхронными. Обнаружено, что гидротермические условия в период роста оказывали основное влияние на радиальный прирост сосны на Южном Урале, при этом и климат, и ионизирующая радиация ограничивали радиальный прирост сосны. Влияние облучения было сопоставимо с влиянием сильной засухи — основного экстремального климатического события в этом регионе, а в некоторых случаях превышало его.

В ВНИИРАЭ (П.Ю. Волкова) проведены исследования молекулярных и биохимических механизмов формирования устойчивости растений

к ионизирующему излучению. В вегетационном эксперименте проведена оценка скорости прохождения онтогенетических фаз восьми сортов ячменя после γ -облучения семян. Для сорта Фокс 1, для которого в рамках эксперимента 2020 г. наблюдался максимальный стимулирующий эффект после облучения семян, доза 20 Гр приводила к ускорению динамики прохождения фенологических фаз. Исследование параметров флуоресценции хлорофилла показало, что физиологическое состояние растений γ -стимулированных сортов оказалось схожим с необлученными растениями, при этом у наименее радиостойчивого сорта Леон выявлены изменения, указывающие на снижение эффективности фотосинтеза. В 7-дневных проростках облученных семян ячменя были выявлены семь метаболитов, которые могут быть связаны со стимуляцией роста после γ -облучения семян: свободные аминокислоты, γ -аминомасляная кислота, β -аланин, аргинин, лизин, глутамин, метионин и сигнальное соединение метилглиоксаль. У сортов, которые показали стимуляцию роста после γ -облучения семян, концентрации большинства изученных метаболитов были повышены.

Изучаются биологические основы перекрестной устойчивости растений к действию стрессовых факторов различной природы, включая радиационный. На растениях *Arabidopsis thaliana* дико-го типа (Col-0, Col-8) и мутантных генотипов *cm139*, *hpcal1* и АБК-мутантов исследовали устойчивость к абиотическим стрессовым факторам и облучению на среде и на почве в контролируемых условиях с использованием морфологических и физиологических показателей. На основании результатов 2021 г. и ранее полученных данных выбран стимулирующий развитие растений диапазон концентраций и интенсивностей для изучения сочетанного действия факторов, а именно: острое воздействие γ -излучения в дозе 25–50 Гр; метилвиологен в концентрации 0.01 мкМ; гипертермия в течение 2 ч при 50°; воздействие NaCl в концентрации 5 ммоль/л; дефицит воды при помощи ПЭГ в концентрации 1–2.5%.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (И.С. Боднарь, Е.В. Чебан) на модели лабораторной культуры ряски малой *Lemna minor* L. проведена оценка мультистрессового воздействия радиации и ионов меди как распространенного загрязнителя водоемов. Растения облучали в дозах 18, 42, 63 Гр на установке “Исследователь” (^{137}Cs), переносили в среду Штейнберга, содержащую 3; 5; 6.3 мкмоль/л меди. На 4-й день воздействия определяли концентрацию хлорофилла, каротиноидов, малонового диальдегида (МДА), через 7 дней — удельную скорость роста, уровень повреждений, площадь фрондов (листоподобной поверхности ряски), содержание меди в растительных тканях. Установлено снижение устойчивости *Lemna minor* L. к избытку меди (3, 5; 6.3 мкмоль/л) после облуче-

ния острыми дозами (42, 63 Гр). Воздействие радиации изменяет элементный профиль, в том числе повышает накопление металла в тканях растений, при этом увеличивается токсичность и ингибируется скорость роста, возрастает уровень ПОЛ мембран. Ионизирующее излучение способствует выработке хлорофиллов а и b, каротиноидов, защищает растения от избытка меди. Полученные результаты могут быть использованы в радиоэкологической оценке водоемов с повышенной радиоактивностью и загрязнением тяжелыми металлами.

Медико-биологические последствия облучения. В УНПЦРМ ФМБА России (А.В. Аклеев) продолжалось изучение медико-биологических последствий для населения Уральского региона радиационных аварий на ПО “Маяк”. Выявлено, что у облученного населения региона в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия изменения в Т-клеточном звене иммунной системы проявляются как на молекулярном уровне (изменение транскрипционной активности генов), так и на клеточном уровне (изменение количественных характеристик субпопуляций Т-хелперов и концентрации цитокинов в сыворотке крови). У лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, выявлены статистически значимое повышение мРНК гена *PADI4* и снижение мРНК гена *NfkB1* относительно группы сравнения. Транскрипционная активность гена *PADI4* зависела от дозы облучения красного костного мозга (ККМ), тимуса и периферических лимфоидных органов. Концентрация ФНО α в сыворотке крови подвергшихся облучению лиц была повышена и положительно коррелировала с дозой облучения ККМ, не зависела от возраста, пола и этнической принадлежности. Это позволяет рассматривать данный показатель в качестве одного из потенциальных биологических маркеров повышенного риска развития отдаленных эффектов облучения. Выявлены также изменения в количественном соотношении Т-хелперов на разной стадии дифференцировки у облученных лиц по сравнению с необлученными. Так, у облученных лиц регистрировались снижение количества Т-хелперов (CD3+CD4+-клеток), повышение фолликулярных Т-хелперов 2 (фенотип CXCR5+CXCR3-CCR6-CCR4-) и снижение количества субпопуляции “double negative” фолликулярных Т-хелперов 17. Результаты исследования будут использованы при разработке методологических подходов к формированию групп повышенного риска относительно реализации отдаленных канцерогенных эффектов облучения.

Медико-дозиметрическая база данных (МД БД) УНПЦРМ ФМБА России пополнена (Л.Ю. Крестинина) информацией о случаях смер-

ти и заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО) у членов Уральской когорты аварийно-облученного населения (УКАОН) за период с 1956 по 2018 г. УКАОН включает население, подвергшееся облучению на р. Теча и на ВУРСе. По усовершенствованной дозиметрической системе для членов вновь созданной когорты рассчитаны индивидуализированные дозы на желудок и другие органы пищеварения (пищевод, тонкая, ободочная кишка). Создана программа для автоматического выбора на основе регистров МД БД УНПЦРМ ближайших родственников членов изучаемой когорты с наличием ЗНО. Впервые получены прямые оценки риска заболеваемости ЗНО в УКАОН для всех органов пищеварительной системы, а также отдельно для ЗНО пищевода, желудка, прямой и ободочной кишки. Данные со статистически значимыми показателями могут служить информационной базой для прогноза отдаленных последствий облученного населения. Подготовлены методические рекомендации “О принципах формирования радиационно-эпидемиологического регистра”.

В УНПЦРМ (А.В. Аклеев) проведена ретроспективная оценка динамики развития астенического синдрома у лиц с хроническим лучевым синдромом (ХЛС) и без такового. Изучены архивные истории болезни и амбулаторные карты 546 пациентов. Анализируемый период составил 69 лет (с 1955 по 2019 г.). Объектом исследования являлись лица, подвергшиеся радиационному воздействию в результате сброса радиоактивных отходов в р. Теча, проживающие в одном из 41 населенного пункта бассейна р. Теча в период с января 1950 г. по декабрь 1960 г., и зарегистрированные в базе данных УНПЦРМ. Установлено, что у пациентов с ХЛС статистически значимо чаще выявлялся астенический синдром в течение 49 лет после начала облучения (1950–1999 гг.), шанс развития астенического синдрома у пациентов с ХЛС в 5.3 раза превышает таковой для группы пациентов без ХЛС. В группе пациентов без ХЛС тенденция к увеличению клинических проявлений астенического синдрома отмечается в более отдаленные сроки после начала радиационного воздействия (1990–2000-е годы). Анализ сопутствующей соматической патологии показал, что у пациентов с ХЛС статистически значимо преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, атеросклеротическое поражение сосудов). Статистически значимой зависимости развития астенического синдрома от накопленной дозы облучения на красный костный мозг в исследуемые 10-летние периоды обнаружено не было. Предполагается, что в развитии астенического синдрома у лиц с ХЛС наряду с анализируемыми факторами (пол, возраст, национальность, доза радиационного воздействия, переселение, некоторые сопутствующие соматические заболе-

вания) определенное значение имеет актуальное на тот момент психоэмоциональное состояние. Разработаны методические рекомендации по немедикаментозной терапии в комплексном лечении астенических расстройств у лиц, подвергшихся аварийному облучению, основанные на сочетанном применении бета-тренинга по ЭЭГ (БОС) и индивидуальной работы с психологом, методика показала высокую эффективность.

В СБНЦ ФМБА России (*Р.М. Тахауов, Д.Е. Калинин*) на примере населения ЗАТО Северск проводится анализ динамики медико-демографических показателей и социально-экономических потерь, обусловленных смертностью населения, проживающего в зоне действия объекта атомной промышленности. В рамках работы выполнен анализ рождаемости, смертности, естественного прироста, ожидаемой продолжительности жизни, специальных коэффициентов рождаемости, структуры смертности населения и социально-экономических потерь, ею обусловленных, в период 1970–2018 гг. В структуре потерь жизненного потенциала наибольший удельный вес имели болезни системы кровообращения (БСК) – 76.4% (среди мужчин – 73.2%; среди женщин – 79.0%). Потери жизненного потенциала для обоих полов увеличились вследствие БСК в 3.9 раза, вследствие злокачественных новообразований (ЗНО) – в 3.6 раза, вследствие травм, отравлений и последствий воздействия внешних причин (ТОПВП) – в 1.7 раза. Суммарный экономический ущерб, нанесенный смертностью населения, в течение рассматриваемого периода увеличился в 5.5 раза. Выполнена разработка целевых показателей (с их контрольными значениями) современной стратегии охраны и улучшения состояния здоровья населения, проживающего в зоне действия предприятий атомной отрасли.

Разрабатывалась концепция организации регионального аварийного медико-дозиметрического центра на базе СБН Центра (*Д.Е. Калинин*). Проведен анализ отечественного и зарубежного опыта реагирования при чрезвычайных радиационных ситуациях и радиационных авариях (ЧРС и РА), который показывает, что на сегодняшний день существует эффективная модель оказания медицинской помощи, основанная на привлечении медицинских организаций, специализирующихся в области радиационной медицины. Следует рассмотреть целесообразность создания в зоне действия предприятий атомной промышленности медицинских центров, главной целью деятельности которых является организация своевременного и высокоэффективного реагирования при ЧРС и РА. База данных, созданная в соответствии с разработанной структурой, должна будет осуществлять систематический сбор, накопление, хранение и обработку информации относительно ЧРС и РА в случае их возникновения.

Радиобиология ускоренных заряженных частиц. В ЛРБ ОИЯИ (*Е.А. Красавин, А.В. Борейко*) продолжают исследования модифицирующего влияния ингибитора синтеза ДНК арабинозидцитозина (АраЦ) на формирование двунитевых разрывов (ДР) в нормальных (фибробласты) и опухолевых (глиобластома U87) клетках человека при действии протонов в пике Брэгга и ускоренных ионов азота. Установлено возрастание количества ДР ДНК при действии протонов в присутствии ингибитора как в нормальных, так и в опухолевых клетках, и уменьшение модифицирующего влияния АраЦ при действии ускоренных ионов азота.

Проведена (*П. Блаха, И.В. Кошлань*) серия экспериментов по исследованию радиационно-индуцированного мутагенеза в клетках китайского хомячка (линия V79) после облучения γ -квантами ^{60}Co и ускоренными ионами с различной ЛПЭ (50, 116, 138, 153 кэВ/мкм). В ходе исследования структурных нарушений в *hprt*-гене методом ПЦР у спонтанных и радиационно-индуцированных мутантных субклонов отмечается возрастание частоты встречаемости мутантов с делециями разного вида (частичных и полных). Все радиационно-индуцированные мутанты содержали большее количество крупных делеций по сравнению со спонтанными мутантами. Отмечена тенденция к увеличению доли делеций в *hprt*-гене с ростом ЛПЭ.

В сотрудничестве с группой биофизики GSI (Дармштадт, Германия) изучена (*Е. Насонова*) относительная биологическая эффективность α -частиц по индукции разных видов аббераций хромосом, проведена оценка цитогенетического риска, т.е. вероятности сохранения стабильных наследуемых аббераций в выживших лимфоцитах. Лимфоциты крови человека облучали *ex vivo* рентгеновским излучением (0–6 Гр) и α -частицами (0–2 Гр), фиксировали в два разных срока после облучения, чтобы учесть пострadiационную задержку митоза поврежденных клеток, которая эффективно индуцируется плотноионизирующими излучениями. Для оценки цитогенетического риска использовали анализ кинетики достижения клетками первого и последующих пострadiационных митозов и анализ аббераций хромосом методом mFISH. Показано, что цитогенетический риск в случае α -облучения ниже, чем для рентгеновского.

Завершено, совместно с польскими учеными, сравнительное исследование радиочувствительности клеток карциномы молочной железы Cal51 человека и лимфоцитов периферической крови в разные сроки после облучения γ -квантами ^{60}Co , протонами 150 МэВ и в расширенном пике Брэгга традиционным метафазным методом и методом преждевременной конденсации хроматина. Анализировали частоты распределений по клеткам и

линейно-квадратичную зависимость от дозы числа аберраций хромосом и разрывов хроматина. Оба метода подтвердили более высокую биологическую эффективность пучков протонов в опухолевых клетках по сравнению с лимфоцитами. Тот факт, что клетки карциномы лучше переносят фотонное облучение, но более чувствительны к протонному, подтверждает предпочтительное использование протонной терапии для этого вида опухолей (Е. Насонова).

В рамках темы “Астробиологические исследования” совместно с итальянскими учеными проведено (Е.А. Красавин) облучение протонами 170 МэВ ди-гликозилированных аденинов в смеси с формамидом и веществом метеоритов NWA 1456. Результаты показали, что аденины действуют как гликозильные доноры в межмолекулярном транс-гликозилировании пиримидиновых нуклеиновых оснований при облучении протонами. Формамид и метеоритное вещество увеличивали выход и селективность реакции. Полученные данные указывают на возможную роль межмолекулярного транс-гликозилирования в пребиотическом образовании нуклеозидов без дополнительных путей синтеза.

В ИТЭБ РАН (С.С. Сорокина) было показано, что полное облучение низкой дозой ионов углерода может вызвать когнитивный дефицит у взрослых мышей без признаков нейродегенеративных патологических изменений. Эксперименты проводились на мышах-самцах SHK в возрасте 2 мес. Мышей облучали ускоренными ионами ^{12}C с энергией 450 мэВ/н в расширенном пике Брэгга в дозе 0.7 Гр на ускорителе частиц У-70 (Протвино, Россия). Через 2 мес. после облучения мышей проверяли на общую активность, пространственное обучение, а также на долговременную и краткосрочную память, зависящую от гиппокампа. Через месяц после оценки когнитивной активности был проведен гистологический анализ дорсального гиппокампа для оценки его морфологического состояния и выявления поздней нейрональной дегенерации. Было обнаружено, что у мышей, облученных ускоренными ^{12}C , развивается измененный поведенческий паттерн, характеризующийся тревогой и нехваткой гиппокампально-зависимой памяти, но не эпизодической памяти. Окрашивание по Нисслю выявило уменьшение количества клеток в дорсальном гиппокампе облученных мышей. Также значительно уменьшилась длина поля СА3 дорсального гиппокампа, а количество клеток в нем умеренно уменьшилось. Эксперименты с окрашиванием флуоро-нефрит В (FJB) не выявили FJB-положительных областей в дорсальном гиппокампе облученных и контрольных животных через 3 мес. после облучения. Таким образом, ни в облученной, ни в контрольных группах патологических клеток

выявлено не было, т.е. наблюдался когнитивный дефицит у взрослых мышей без признаков нейродегенеративных патологических изменений.

Космическая радиобиология. В ИМБП РАН (А.С. Штемберг) продолжается исследование отдаленных нейробиологических эффектов комбинированного действия синхронного квазихронического γ -облучения и антиортостатического вывешивания (АнОВ) с последующим облучением головы крыс протонами высокой энергии, с учетом типологических характеристик экспериментальных животных. При изучении действия гипогравитации и двух видов ионизирующих излучений на крыс в нейрхимических показателях наиболее заметные различия между типологическими группами обнаружены в таламусе, который осуществляет передачу нервных импульсов коре в ответ на различные воздействия. Концентрация гомованилиновой кислоты (ГВК) — основного метаболита дофамина в таламусе, у крыс с преобладанием возбуждения (группа А) почти в 2 раза превышала таковую у крыс преимущественно тормозного типа (группа Е). Изменения затрагивали преимущественно дофаминергическую систему. Впервые показано, что различия в поведении крыс групп с противоположными типологическими характеристиками ВНД обусловлены разным соотношением основных тормозного (ГАМК) и возбуждающего (глутамат) нейромедиаторов в структурах мозга. Концентрация ГАМК в фронтальной коре оказалась значительно выше у крыс с преобладанием торможения. Это согласуется с результатами поведенческих исследований: поведением в камере “эмоционального резонанса” П.В. Симонова, показателями соотношения активного и пассивно-оборонительного поведения в “открытом поле”, различными уровнями тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте, а также различным характером когнитивных функций при дискриминантном обучении в Y-образном лабиринте. Таким образом, типологические характеристики ВНД могут играть определяющую роль в интегративных реакциях ЦНС на экстремальные воздействия.

Важным научно-практическим результатом является утвержденный ГК “Роскосмос” и ФМБА России в 2021 г. новый нормативный документ: ООКОКП-2021 (Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах), подготовленный ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, ИМБП РАН и другими научными центрами. Предыдущие нормы для космоса датируются 2004 годом. Утвержденный документ гармонизирует пределы облучения человека в космосе с существующими международными и российскими требованиями (НРБ-99/2009 и т.п.). Он содержит самый малое предельное значение за всю историю радиационного нормирования космических

полетов в мире: предельная эффективная доза за год снижена с 500 до 300 мЗв. Сокращены соответственно пределы доз облучения за одно солнечное протонное событие до 100 мЗв и дозы за месяц полета — до 150 мЗв. (*И.Б. Ушаков*)

В ЛРБ ОИЯИ (*Г.Н. Тимошенко*) завершен цикл работ по прогнозированию радиационной обстановки внутри жилого модуля космического аппарата, генерируемой в глубоком космосе частицами галактического космического излучения в минимуме и максимуме солнечной активности, и оценке радиационного риска космонавтов в период перелета Земля—Марс—Земля.

Предложена конструкция симулятора радиационного поля внутри жилого модуля космического аппарата в условиях глубокого космоса с помощью пучка ядер Нуклотрона ОИЯИ ^{56}Fe с энергией 1 ГэВ/н.

Теоретическая радиобиология. В ИБХФ РАН (*С.Г. Андреев*) изучают одну из важных проблем в радиационной биологии и молекулярной онкологии — как принципы организации хромосом влияют на формирование аберраций хромосом (АХ). Для решения этой проблемы разработан подход к физическому моделированию АХ и проанализированы геномные данные, полученные с помощью методов захвата конформации хромосом (Hi-C) и секвенирования транслокаций (HTGTS). При сочетании моделирования структуры хромосом и хромосомных аберраций, вызванных ионизирующей радиацией (ИР) и нуклеазой, были получены прогнозы, которые количественно коррелировали с ключевыми экспериментальными данными на хромосомах мыши: карты контактов хромосом, высокая частота точек образования цис-транслокации (брекпойнтов) далеко за пределами сайта разрывов ДНК, вызванных нуклеазой, изменение формы распределения брекпойнтов в хромосомах с различной 3D-организацией. Эти корреляции подтверждают гетерополимерный глобулярный принцип организации хромосом в мышинных про-В клетках. Совместный анализ данных Hi-C, HTGTS и физического моделирования позволяет установить общий механизм, объясняющий, как гетерогенность структуры хромосом, глобулярная организация и динамика повреждений приводят к рекуррентным АХ. Разработанный подход создает биофизическую основу для анализа ландшафта хромосомных аберраций в условиях действия ИР и нуклеаз. На основе результатов теоретического исследования структуры и структурных перестроек хромосом впервые был объяснен ряд экспериментальных закономерностей, полученных новыми экспериментальными подходами.

В ЛРБ ОИЯИ (*А.Н. Бугай*) разработана математическая модель нейрогенеза на основе схемы асимметричного деления нервных стволовых

клеток в зубчатой извилине гиппокампа мышей линии C57BL. Модель воспроизводит экспериментальные данные возрастного изменения численности нервных стволовых клеток, амплифицирующих нейрональных предшественников, нейробластов, незрелых нейронов, а также, впервые, зрелых нейронов и астроцитов. Предсказана динамика изменения числа олигодендроцитов с возрастом. На базе математической модели нейрогенеза разработана модель радиационно-индуцированного нарушения нейрогенеза. Учет влияния рентгеновского излучения произведен для популяций нервных стволовых клеток, амплифицирующих нейрональных предшественников, нейробластов и незрелых нейронов. Рассчитаны доли выживших зрелых нейронов, астроцитов и олигодендроцитов в отдаленный период после действия рентгеновского излучения.

С помощью компьютерного моделирования в пакете Geant4-DNA проведен расчет индукции в нервных клетках первичных радиационных повреждений ДНК разных типов: повреждений оснований, однонитевых разрывов, кластерных однонитевых разрывов, двунитевых разрывов (ДР) и кластерных двунитевых разрывов. Получены количественные зависимости выхода поврежденных ДНК от ЛПЭ тяжелых заряженных частиц в диапазоне от протонов до ионов железа. Показано, что при действии протонов меньшая часть ДР (~25%), при действии ускоренных ионов железа — большая часть ДР (~84%) находится в составе кластеров, включающих также повреждения оснований.

На основе данных о повреждении ядерной ДНК смоделирована выживаемость клеток-предшественников нейронов в субгранулярной зоне гиппокампа после радиационного поражения. Результаты расчетов для облучения заряженными частицами ^1H (1000 МэВ), ^{12}C (300 МэВ/нукл.) и ^{56}Fe (600 МэВ/нукл.) показывают, что воздействие ионов железа более эффективно, чем протонов и ионов углерода. Расчетные данные подтверждаются экспериментальными результатами, приведенными в литературе.

В УНПЦРМ ФМБА России (*М.О. Дёгтева*) выполнено моделирование биофизических процессов индикации радиационного воздействия для оценки эффективности формирования стабильных хромосомных аберраций в Т-лимфоцитах и их предшественниках при неравномерном облучении тела человека различного возраста. Была проведена модификация параметров созданной ранее модели облучения циркулирующих Т-лимфоцитов $^{89,90}\text{Sr}$ для оценки доз на Т-лимфоциты при облучении $^{141,144}\text{Ce}$, ^{95}Zr , ^{95}Nb , $^{103,106}\text{Ru}$. Перечисленные радионуклиды могут вносить существенный вклад в аварийное радиоактивное загрязнение и приводят к неравномерному внут-

ренному облучению человека. В результате первые были определены дозовые коэффициенты, позволяющие перейти от доз перорального поступления $^{141,144}\text{Ce}$, ^{95}Zr , ^{95}Nb и $^{103,106}\text{Ru}$ к дозам для циркулирующих Т-лимфоцитов. Полученные дозовые коэффициенты могут быть использованы для оценки доз на органы и ткани от $^{141,144}\text{Ce}$, ^{95}Zr , ^{95}Nb и $^{103,106}\text{Ru}$ на основе данных о частоте хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови.

Для валидации модели были использованы данные для 197 доноров (212 проб крови), облучившихся в прибрежных селах р. Течи и обследованных методом FISH в период 1994–2021 гг. Для них были оценены индивидуальные дозы на Т-лимфоциты и их предшественников, а также на красный костный мозг, стенки тонкого и толстого кишечника и другие лимфоидные ткани. Были проанализированы регрессионные зависимости доза-эффект (зависимость частоты транслокаций от лимфоцитарной дозы от всех источников облучения), и проведено сопоставление наших результатов с опубликованными данными по двум параметрам: 1) по угловому коэффициенту линии регрессии; 2) по фоновым частотам транслокаций, число которых увеличивается с возрастом, т.е. по оценкам свободного члена регрессии. По всем параметрам было показано хорошее соответствие полученных результатов с данными литературы, что говорит о правомерности использования модели для интерпретации цитогенетических данных в сложных случаях неравномерного облучения человека. По результатам были подготовлены методические рекомендации “Оценка дозы на Т-лимфоциты в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником”.

Лучевая терапия злокачественных опухолей. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (И.А. Замулаева) продолжается исследование свойств опухолевых стволовых клеток (ОСК) и их роли в эффективности лучевой терапии. Учитывая, что рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым онкологическим заболеванием у женщин, изучали стволовые клетки РМЖ различных молекулярных подтипов в экспериментальных и клинических условиях (до и в ходе радиотерапии больных). В экспериментальных условиях *in vitro* изучался радиационный ответ ОСК двух стабильных клеточных линий РМЖ люминального и тройного негативного подтипов на действие относительно новых для радиотерапии типов ионизирующих излучений (пучков протонов и нейтронов). ОСК идентифицировали по иммунофенотипу $\text{CD44}^+\text{CD24}^{-/\text{low}}$ в биопсийном материале больных РМЖ и в клеточных культурах линий MCF-7 и MDA-MB-231 с помощью проточной цитометрии.

В результате исследования ОСК в биопсийном материале больных РМЖ установлены новые за-

кономерности, характеризующие размер пула ОСК до лечения и его изменение под влиянием радиационного воздействия в суммарной очаговой дозе (СОД) 10 Гр в ходе стандартной лучевой терапии с использованием редкоизионизирующего излучения. Полученные результаты свидетельствуют о широкой вариабельности доли ОСК до лечения в обследованной группе больных РМЖ. Этот показатель не зависел от стадии заболевания, но был ассоциирован с молекулярным подтипом опухоли. Подтвердились клинические данные о различиях в размере пула ОСК при люминальном и тройном негативном РМЖ.

Относительное количество ОСК обоих подтипов при действии протонного и нейтронного излучений статистически значимо не различалось, что свидетельствует о преодолении радиорезистентности этой клеточной популяции при использовании таких излучений. Абсолютное количество ОСК уменьшалось пропорционально снижению общего числа опухолевых клеток при облучении протонами в дозе 2 Зв или нейтронами (2 Зв) поодиночке или в комбинации друг с другом (4 Зв). При использовании той же эквивалентной дозы γ -излучения (4 Зв) регистрировалось увеличение пула ОСК. Таким образом, в экспериментальных условиях на клетках РМЖ различных молекулярных подтипов была показана возможность преодоления радиорезистентности ОСК при облучении протонами или нейтронами и при их сочетанном действии в отличие от эффектов γ -излучения, которое применяется в традиционных схемах радиотерапии и приводит к повышению количества ОСК.

В 2021 г. завершено совместное исследование ЛРБ ОИЯИ (Е.А. Красавин) и МРНЦ им. А.Ф. Цыба (И.А. Замулаева), направленное на изучение эффектов лучевой терапии меланомы при комбинированном действии 1- β -D-арабинофуранозилцитозина (АраЦ) и протонного излучения. Основанием для этой работы были полученные ранее данные о том, что выход двунитевых разрывов ДНК при действии ионизирующих излучений возрастает в присутствии АраЦ и гидроксимочевина за счет трансформации одонитевых разрывов ДНК в двунитевые (Е.А. Красавин и соавт. Патент на изобретение № 2699670 от 09.09.2019). В совместной работе оценивалось торможение роста первичного очага мышинной меланомы линии В16 под влиянием протонного излучения и указанного комбинированного воздействия. С помощью методов молекулярной и клеточной биологии изучались механизмы радиационного ответа опухоли: изменение пула ОСК, количество ДР ДНК, продвижение по клеточному циклу, пролиферативная активность клеток меланомы, васкуляризация опухолевого очага и экспрессия ряда генов, продукты которых участвуют в контроле таких процессов, как апоптотическая ги-

бель, пролиферация, ангиогенез, иммунный надзор, эпителиально-мезенхимальная транзиция и формирование стволового состояния. Показано статистически значимое подавление роста первичного опухолевого очага под влиянием протонного излучения в дозе 10 Гр при его одиночном или комбинированном применении по сравнению с контролем ($p < 0.01$). При комбинированном действии АраЦ и протонного излучения средний объем опухолей был примерно в 2.0 раза меньше по сравнению с таковым после облучения только протонами ($p < 0.05$). Установлены механизмы радиосенсибилизирующего действия АраЦ: формирование большего количества двуниевых разрывов ДНК и их более продолжительное сохранение после комбинированного воздействия, значительное уменьшение пула ОСК после комбинированного действия протонов на фоне АраЦ по сравнению с одиночным действием протонов и стимулирующее действие АраЦ в отношении иммунного надзора в облученных опухолях. Данные о радиосенсибилизирующем действии АраЦ оформлены в виде заявки на патент “Способ повышения эффективности действия ионизирующих излучений на меланому” (И.А. Замулаева и соавт. Заявка на патент № 2021135499 от 02.12.2021). Установленные закономерности имеют научно-практическое значение для совершенствования методов лучевой терапии. Повышение радиочувствительности злокачественных новообразований к ионизирующему, прежде всего, протонному излучению, имеет особенно важное значение для относительно радиорезистентных опухолей, к которым относится меланома.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (С.Н. Корякин, В.И. Потетня) разработана схема, в которой предлагается проводить совместное облучение протонами и ионами углерода (или нейтронами), что позволит облучать глубоко расположенные опухоли и создать оптимальное дозовое распределение за счет различных спектров линейной передачи энергии, характерных для этих частиц, а также преодолевать радиорезистентность опухолей. На клетках млекопитающих исследованы эффекты сочетанного воздействия протонов и тяжелых заряженных частиц (ТЗЧ), образуемых быстрыми нейтронами в условиях отсутствия равновесия вторичных заряженных частиц при разных последовательностях, интервалах (от 0 до 8 ч) и вкладах излучений в суммарную дозу. Показано, что в экспериментах, в которых первыми действуют протоны, имеет место восстановление клеток от повреждений, а при обратных последовательностях – нет. Наиболее эффективной из изученных схем последовательного воздействия оказалась схема с вкладами 40% ТЗЧ и 60% протонов. Предложенная схема будет рассмотрена в дальнейших исследованиях сочетанного протон-ионного воздействия.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (И.К. Хвостунов) на основании результатов цитогенетического обследования группы из 38 больных дифференциальным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) был выполнен статистический анализ значимости 8 клинико-диагностических показателей в отношении формирования побочного радиационного воздействия на организм пациентов, получающих радиоiod-терапию (РЙТ). Воздействие оценивалось по частоте радиационно-индуцированных хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови. Анализ стандартной корреляционной матрицы прироста частоты стабильных и нестабильных маркеров после однократного курса РЙТ не выявил значимой зависимости на уровне $R > 0.3$ ни от одного из исследованных показателей. Однако была обнаружена высокая степень связи частоты радиационных маркеров как до, так и после РЙТ, с суммарной введенной активностью ^{131}I за все предшествующие курсы РЙТ: на уровне ($R > 0.7$) для нестабильных и на уровне ($R > 0.8$) для стабильных маркеров. Регрессионный анализ позволил с высоким уровнем значимости ($p < 0.0001$) оценить параметры линейной зависимости (коэффициенты “с” и “ α ”) частоты радиационных маркеров (Y) от суммарной введенной активности ^{131}I (Σact) за все предшествующие курсы РЙТ: $Y = c + \alpha \Sigma\text{act}$. Таким образом, было показано, что радиационно-индуцированные риски возрастают по мере увеличения накопленной активности введенного ^{131}I . При назначении повторных курсов РЙТ и выборе оптимальной тактики лечения необходимо учитывать соотношение польза-риск для каждого конкретного пациента.

В ИТЭБ РАН (Н.Р. Попова) проводится разработка новых наноматериалов для их биомедицинского применения в радиационной терапии злокачественных новообразований. Впервые были синтезированы наночастицы диоксида гафния, модифицированные органическими квантовыми точками, которые проявляют ярко выраженные люминесцентные свойства. Было показано, что злокачественные клетки глиобластомы человека U-251, аденокарциномы молочной железы MCF-7 и остеосаркомы MNNG/Hos поглощают полученные наночастицы в значительно большей степени, чем мезенхимальные стволовые клетки человека. Под действием рентгеновского излучения (15 Гр) полученные наночастицы проявляют радиосенсибилизирующие свойства в отношении злокачественных клеток линий U-251 и MCF-7, что значительно снижает жизнеспособность клеток. В клетках остеосаркомы человека MNNG/Hos радиосенсибилизирующие свойства полученного материала гораздо менее выражены.

Поиск и изучение средств противолучевой защиты. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (М.В. Филимонова) обобщены данные, подтверждающие высокую

эффективность и безопасность впервые синтезированных в лаборатории ингибиторов NOS — производных изотиомочевины T1023 (1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин гидробромид) и T1082 (1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин фосфат) — в качестве средств профилактики осложненной радиотерапии солидных опухолей.

В детальных исследованиях показано, что T1023 — эффективное средство профилактики осложнений лучевой терапии. В радиозащитных дозах 1/5–1/4 ЛД₁₀ (60–75 мг/кг) T1023 выражено (ФИД — 1.4–1.7) ограничивает частоту и тяжесть острых лучевых повреждений и отдаленных лучевых повреждений нормальных тканей. На моделях радиотерапии перевиваемых солидных опухолей животных различного гистогенеза при однократном и фракционированном лучевом воздействии установлено, что в этом случае защитное действие T1023 к нормальным тканям развивается селективно, без ослабления противоопухолевых эффектов и общей эффективности лучевой терапии неоплазий. В сравнительных исследованиях динамики радиорезистентности животных, клеточности костного мозга и концентрации лактата в крови необлученных животных показано, что фармакологическим маркером противолучевой эффективности гипоксических радиопротекторов является лактаемия. Соединение T1082 способно реализовать выраженное противолучевое действие при низких дозах — 1/8–1/12 ЛД₁₀ как при парентеральном, так и при пероральном применении. По общепарафармакологическим критериям обеспечения радиозащитного эффекта T1082 является высоко безопасным: его ED₅₀ в 30 раз меньше ЛД₅₀, а оптимальная радиозащитная доза (ED₈₄₋₉₅) в 11–16 раз ниже максимально переносимой дозы (ЛД₁₀). Таким образом, показано, что оба соединения являются высокоперспективными радиопротекторами (ФИД 1.6–1.8) при их однократном применении как парентерально, так и перорально. Соединения могут использоваться самостоятельно в качестве средств радиационной защиты при тотальном облучении, самостоятельно в качестве средств профилактики осложнений радиотерапии и в комбинации с другими радиопротекторами, обеспечивая высокую степень радиационной защиты в малых безопасных дозах. Оба соединения (T1023 и T1082) готовы для проведения доклинических исследований.

В ИТЭБ РАН (С.В. Гудков) исследовали радиозащитные свойства экзогенного пероксиредоксина (Prx) — многофункционального фермента-антиоксиданта, играющего важную роль в защите организма от окислительного стресса. Методами генной инженерии был получен рекомбинантный Prx1 мыши. С помощью физико-химических методов исследованы структурные и каталитические свойства Prx. Разработан подход к определению

уровня эндогенного и экзогенного Prx в крови животных. Исследовано влияние внутривенного введения Prx на выживаемость животных при действии ионизирующей радиации в сублетальных и летальных дозах, а также проведено гематологическое исследование. Генопротекторные свойства Prx подтверждены с помощью микроядерного теста. С помощью ПЦР в реальном времени исследовано влияние Prx на экспрессию ряда генов, вовлеченных в ответ на окислительный стресс и репарацию ДНК в клетках костного мозга. Показано, что рекомбинантный Prx существенно снижает окислительное повреждение биологических макромолекул. Prx является эффективным радиопротектором, уменьшает тяжесть радиационно-индуцированной лейко- и тромбоцитопении, а также защищает клетки костного мозга от повреждений. Внутривенное введение Prx1 в организм незадолго до действия ионизирующей радиации является наиболее эффективным, фактор изменения дозы 1.3. Было продемонстрировано, что экзогенно примененный Prx защищает клетки фибробластов 3T3 от рентгеновского излучения *in vitro*. Предварительная обработка Prx увеличивала выживаемость клеток, стимулировала пролиферацию, нормализовала уровень активных форм кислорода в культуре и подавляла апоптоз и некроз. Prx дикого типа и, в меньшей степени, мутантные белки Prdx6-C47S способствовали значительному увеличению активации NF-κB в облученных клетках, что, вероятно, способствует антиапоптозическому эффекту. Предварительная обработка ингибиторами TLR4, особенно теми, которые направлены на внеклеточную часть рецептора, значительно снижает радиозащитный эффект, что подтверждает роль передачи сигналов TLR4 в защитных эффектах Prx. Очевидно, радиозащитный эффект Prx связан не только с его антиоксидантными свойствами, но и с его способностью запускать клеточные защитные механизмы посредством взаимодействия с рецептором TLR4 и последующей активации пути NF-κB. Таким образом, рекомбинантный Prx может быть полезен для разработки нового класса безопасных радиозащитных соединений, которые обладают комбинацией антиоксидантных и иммуномодулирующих свойств.

В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (Л.М. Рождественский) изучали свойства разработанного в ГНИИ особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург) препарата флагеллин — генноинженерного производного полипептида сальмонеллы, действующего через рецептор TLR5, относится к классу иммуномодуляторов. Проведена сравнительная оценка противолучевой эффективности препарата в расширенном диапазоне сроков введения до и после лучевого воздействия, а также оценка возможности использования при этом в качестве биомаркера его эффективности мик-

роядерного теста на полихроматофильных эритроцитах костного мозга. Было показано, что флагеллин оказывает защитное действие в разных схемах экспериментов – при профилактическом и постлучевом его применении за короткое время (за 30 мин и через 10 мин) по отношению к облучению. При наиболее исследованном варианте введения флагеллина за 30 мин до облучения значения ФИД на уровне общепринятых оценок LD16, LD50 и LD84 составили 1.2; 1.3 и 1.2 соответственно.

Выявлен антимуtagenный эффект флагеллина при его введении за 30 мин до воздействия, а также через 10 и 30 мин после воздействия ионизирующей радиации. Препарат статистически достоверно снижал эффект облучения в 2.9; 2.94 и 1.8 раза соответственно. Рентгеновское излучение в дозе 1 Гр статистически значимо – до 1.62%, повышало частоту полихроматофильных эритроцитов с микроядрами по отношению к контролю.

В рамках разработки методов оценки эффективности противолучевых средств у человека по маркерам состояния повышенной радиорезистентности (без лучевого воздействия) разработан нормативный документ “Общие требования к доклиническим исследованиям эффективности радиопротекторов с помощью биомаркера” (стандарт организации).

В ИТЭБ РАН (*А.И. Газиев, Е.А. Кузнецова*) изучали радиопротекторное и радиомитигаторное действие мелатонина. Исследовали влияние мелатонина, введенного мышам-самцам перорально до и после X-облучения в дозе 5 Гр, на показатели окислительного стресса в селезенке и головном мозге в пострадиационном периоде – через 24 и 48 ч. Обнаружили, что после облучения в обеих тканях активировался митохондриальный биогенез, при этом значительная часть вновь синтезированной мтДНК представляла собой мутантные копии. Добавление мелатонина снижало их количество, а также уровень перекиси водорода в обеих тканях, способствовало восстановлению уровня АТФ в них. Обнаружили также, что после облучения повышался уровень малонового диальдегида (МДА) и снижался уровень глутатиона (GSH), причем уровни МДА и GSH были выше в коре головного мозга по сравнению с селезенкой. Введение мелатонина способствовало уменьшению уровня МДА и повышению – GSH. Было показано, что повреждались ядерной ДНК более активно восстанавливались в селезенке, чем в коре головного мозга мышей, облученных и обработанных мелатонином. Был подтвержден радиозащитный эффект мелатонина и обнаружен его радиомитигаторный эффект в разные сроки после облучения.

В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете Минздра-

ва РФ (*О.Ю. Стрелова, А.Н. Гребенюк*) продолжаются работы по созданию лекарственной формы генистеина – природного изофлавона, содержащегося в растениях семейства *Бобовые (Fabaceae)*. Ранее показано, что генистеин оказывает положительный эффект при профилактике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, проявляет гипохолестеринемическое и антидиабетическое действие, а также обладает радиозащитными свойствами. Схема синтеза генистеина была усовершенствована. Методами ЯМР, ИК, рамановской спектроскопии получены спектральные характеристики генистеина, которые планируется ввести в нормативную документацию на стандартный образец. В дальнейшем полученные результаты позволят разработать нормативную документацию на активную фармацевтическую субстанцию и лекарственную форму.

В ЛРБ ОИЯИ (*К.Н. Ляхова*) исследована модификация нарушений высших интегративных функций центральной нервной системы после тотального облучения протонами средствами фармакохимической защиты (препарат Церебролизин). Было выявлено статистически значимое увеличение на 50-е сутки показателей эмоционального статуса и “движение на месте” у облученных крыс относительно контрольной группы. У облученных животных, получавших препарат, указанные показатели были на уровне контроля. При оценке рабочей памяти крыс в Т-лабиринте у облученных животных, получавших “Церебролизин”, было выявлено снижение отказов до 13% по сравнению с облученной группой без введения препарата (63%). Таким образом, установлено, что Церебролизин статистически значимо восстанавливает значение показателей “движение на месте”, “общая пройденная дистанция” и оказывает позитивное действие на рабочую память облученных животных.

В ИТЭБ РАН (*С.С. Сорокина*) проведено исследование сочетанного действия ускоренных ионов углерода (^{12}C) в дозе 3 Гр и защитных агентов (гелий-неоновый лазер, ибупрофен, мексидол) и на поведение мышей. Было показано, что тотальное облучение животных как в присутствии, так и в отсутствие защитных средств, не приводит к изменению модели поведения: уровень тревожности не увеличивается. Наблюдалась более медленная по сравнению с контролем положительная динамика обучения и не наблюдалось изменений в гиппокамп-зависимой памяти. Дисперсионный анализ кривых обучения выявил разные коэффициенты приобретения навыка внутри экспериментальных групп, при этом самый низкий характерен для группы, облученной ^{12}C в дозе 3 Гр без защитных агентов. Анализ предпочтения новизны при тестировании на распознавание нового объекта показал, что у этой

группы животных наблюдается нарушение непространственной гиппокамп-опосредованной кратковременной памяти.

РАДИОБИОЛОГИЯ НЕИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

В ИБХФ РАН (*Н.И. Хорсева*) проведен подробный анализ исследований отечественных и зарубежных ученых, занимающихся изучением влияния ЭМП мобильной связи нового поколения (смартфоны и т.п.) на здоровье людей разных возрастных групп. В результате анализа сделан вывод: щитовидная железа является новым критическим органом воздействия ЭМП мобильной связи, поскольку она в первую очередь попадает под воздействие ЭМИ современных устройств из-за расположения антенны внизу корпуса. Данное заключение особенно важно для здоровья детей и подростков, учитывая размеры головы и свойства тканей детей. Вывод согласуется с результатами анализа эпидемиологических и статистических данных о заболеваемости щитовидной железы среди детского населения России за 1990–2019 гг.

На основе анализа простой слухомоторной реакции детей при моно-предъявлении звукового сигнала проведена сравнительная оценка влияния ЭМИ мобильного телефона на слуховую систему 573 респондентов разных возрастных групп относительно данных в контроле для каждой возрастной группы (491 респондент). Установлено, что с возрастом проявление контралатерального эффекта уменьшается, а псилатеральный эффект увеличивается, зависимость эффекта не является линейной и обусловлена как временем ежедневного пользования мобильным телефоном, так и общей продолжительностью его использования. Полученные результаты подтверждают негативные последствия влияния ЭМИ мобильных телефонов на слуховую систему детей. Авторы делают вывод о необходимости разработки специального СанПиН'а для всех имеющихся современных низкоинтенсивных источников ЭМИ.

В ИТЭБ РАН (*С.И. Заичкина*) исследовали биологическое действие низких доз неионизирующего низкоинтенсивного импульсного фемтосекундного лазерного излучения (ФС) (длина волны 525 нм, длительность импульса 200 фс) в качестве фактора активации естественной защиты организма с помощью теста “адаптивный ответ”. Обнаружено, что предварительная обработка ФС лазером только в дозах 3 мДж/см² (0.05 мВт), 10.4 и 31 мДж/см² (0.5 мВт) и 10 мДж/см² (5 мВт) при последующем воздействии рентгеновского излучения в дозе 1.5 Гр приводила к уменьшению цитогенетических повреждений (микроядра) и АФК в цельной крови, т.е. индуцировался адап-

тивный ответ. Защита кроветворных органов (тимус и селезенка) от уменьшения клеточности не наблюдалась. Другие дозы обработки лазером не индуцировали адаптивный ответ во всех тканях. Полученные данные свидетельствуют, что ФС лазер активирует естественную защиту организма в том же диапазоне доз, что и малые дозы рентгеновского и He-Ne лазерного излучения.

Завершен первый этап анализа сбываемости прогнозов о долгосрочных последствиях влияния электромагнитного поля сотовой связи на здоровье в популяционном масштабе (*О.А. Григорьев, Ю.Б. Зубарев, ОНИТ РАН*). Проанализированы прогнозы, представленные ведущими отечественными и зарубежными специалистами (в том числе ВОЗ) в период до 2008 г., основанные на фундаментальных научных данных о биоэффектах электромагнитного поля радиочастот. Связь с облучением ЭМП сотовой связи представляется обоснованной для злокачественных новообразований (опухоли в головном мозге, в том числе в слуховом нерве), болезней и функциональных расстройств нервной системы, включая провокацию эпилептической готовности, заболеваний, связанных с нарушением иммунного статуса.

Рассмотрены данные государственной медицинской статистики о состоянии здоровья населения за период от начала популяционного охвата источниками ЭМП до настоящего времени, выделены контрольные группы. По мере популяционного охвата и роста экспозиции, после 2010 г. отмечен рост заболеваемости по группам государственного статистического учета заболеваний, которые были предсказаны в прогнозах для периода до 2008 г. В 2009–2019 гг. произошел более чем двукратный рост числа диагностированных глиом, показано, что такой рост проявляется у детей в возрасте 15–17 лет. Вопрос причинно-следственной обусловленности роста числа диагностированных опухолей в головном мозге требует дополнительного углубленного и независимого исследования, прежде всего установления корреляции с индивидуальной дозой облучения.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИОБИОЛОГИИ

В ММБИ РАН (*Г.Г. Матишов, Г.В. Ильин*) проанализированы данные о радиоэкологическом состоянии среды российских арктических морей с целью получить гармонизированное представление о закономерностях формирования радиационного фона на пространстве связанных между собой морей Северного Ледовитого океана. Выполнена картографическая обработка массивов данных за период 2010–2020 гг. Проведена поэтапная статистическая обработка данных с помощью непараметрических критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Ранее было показано,

что подавляющая масса ^{137}Cs и ^{90}Sr в морях (около 95%) циркулирует в водной массе, поэтому анализировались массивы данных по загрязнению водной среды. Анализ с помощью критерия Краскела–Уоллиса показал наличие статистически значимых различий между акваториями по содержанию ^{137}Cs и отсутствие различий по содержанию ^{90}Sr . Для детализации установленных различий проведены апостериорные сравнения рядов с помощью парного критерия Манна–Уитни, для четырех морей проведено шесть парных сравнений. Показано, что средние активности ^{137}Cs в Баренцевом и Карском морях не различаются между собой, но значимо выше, чем в море Лаптевых или Восточно-Сибирском. Статистически значимые различия в содержании радионуклида в двух последних морях не выявлены. Таким образом, моря делятся на две группы: западно-арктические (Баренцево и Карское) и восточно-арктические (Лаптевых и Восточно-Сибирское) с минимальными различиями внутри групп. Сходство загрязненности морей определяется общностью главных источников радиоактивности – трансокеанический перенос и воздушные выпадения на акватории бассейнов. Их влияние особенно выражено в Баренцевом и Карском морях, где перенос вод из Северной Атлантики остается главным источником загрязнений. Главной буферной системой и акцептором радиоактивности является Баренцево море, через Баренцево море и Центральный Полярный бассейн радионуклиды распространяются в морях Арктики. Отмечается снижение градиента концентрации от западной границы к восточной. Таким образом, обнаружены концептуальные процессы, определяющие формирование современной радиоэкологической обстановки в российской арктической области. На основе статистического анализа массивов данных разработана модель, описывающая главные закономерности распространения радионуклидов и радиационного состояния морей российской Арктики.

В ИБ СО РАН (*А.Я. Болсуновский*) в результате многолетних исследований в донных отложениях и аллювиальных почвах поймы р. Енисей на разном расстоянии (до 820 км) от радиоактивных сбросов Горно-химического комбината (ГХК) Росатома обнаружили слои аномального содержания ^{137}Cs . Максимальная удельная активность ^{137}Cs в этих слоях достигала 26000 Бк/кг, что соответствует категории низкой активности радиоактивных отходов. Проведено сравнение параметров обнаруженных слоев аномального содержания ^{137}Cs и слоев в пойме реки, включая район береговой зоны г. Енисейска (330 км от ГХК по течению реки). Совпадение отношений радионуклидов ($^{137}\text{Cs}/^{152}\text{Eu}$ и, при наличии, $^{137}\text{Cs}/^{60}\text{Co}$) в пробах аномальных слоев свидетельствует об одном и

том же источнике – перенос донных отложений из зоны ГХК во время экстремального паводка 1966 г. Новые экстремальные паводки на р. Енисей могут привести к дальнейшему переносу аномальных радиоактивных слоев по течению реки.

В ИБ Коми НЦ РАН (*Н.Г. Рачкова, Л.М. Шапошникова*) исследованы долговременное распределение и трансформация форм нахождения радия-226 в 50-сантиметровом слое типичной подзолистой почвы в связи с ее физико-химическими характеристиками. Выявлено, что при многолетнем контакте основной запас мобильных форм нахождения радия депонируется в слое почвы (0–20) см в составе потенциально подвижных соединений, экстрагирующихся 1 моль/дм³ соляной кислотой, что важно для выбора методов дезактивации сходных по физико-химическому составу и типу почвообразования грунтов. Для аппроксимации интенсивности миграции радия предложены математические модели (коэффициенты детерминации от 0.467 до 0.997). Моделирование показало, что профильная дифференциация радия в радиоактивно загрязненных подзолистых почвах контролируется процессами распределения соединений кальция.

В МГУ, физический ф-т (*А.П. Черняев*), изучали топливные выпадения в пруду-охладителе Чернобыльской АЭС. За последние 3 года уровень воды водоема резко упал и продолжается его постепенное снижение. Большое количество горячих частиц, которые ранее сохранялись в бескислородных органических илах пруда-охладителя, теперь находится в области воздействия атмосферного кислорода и подвергается выветриванию и химическим изменениям. Исследованы изотопный состав и вертикальное распределение радионуклидов в разрезах донных отложениях пруда-охладителя ЧАЭС. Для исследования отбирались пробы из разных точек пруда-охладителя в виде кернов до глубины 30 см. Исследования проводились α -, β - и γ -спектроскопическими методами. Выделены разрезы, где основная активность зафиксирована на глубине 15–20 см. Анализ соотношений выделенных радионуклидов показывает, что эти выпадения связаны с первым по времени взрывом 4-го энергоблока ЧАЭС.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (*А.П. Карманов, Н.Г. Рачкова*) подтвержден потенциал новых 2D углеродных наноматериалов, синтезированных методом самораспространяющегося высокотемпературного синтеза как из природных, так и технических лигнинов, а также сорбентов на основе детонационных наноалмазов, как энтеросорбентов тяжелых естественных радиоактивных элементов. В статическом варианте сорбции на примере природных смесей изотопов урана и тория выявлена специфика поглощения радионуклидов из водных растворов их солей, которая характе-

ризуется высокой полнотой извлечения (85–98%) и последующей умеренной (12–52%) экстракцией сорбатов дистиллированной водой, растворами ацетата аммония и соляной кислоты, 1 моль/дм³. Изучены сорбционные свойства углеродных наноматериалов с различным содержанием дотонационных наноалмазов (ДНА) в отношении ²³⁸U и ²³²Th. Показана возможность очистки водных сред с низким содержанием урана (1.2 мг/л) и тория (1.0 мг/л). Результаты комплексного изучения поверхностно-пористой структуры исследуемых углеродных наноматериалов свидетельствуют о поливариантном характере механизмов сорбции ими урана и тория, включающем протекание физической и хемосорбции.

В МГУ (А.П. Черняев) разработан метод одновременного измерения активности радиоизотопов ⁹⁰Sr и ¹³⁷Cs в образцах окружающей среды. Метод основан на определении энергетического спектра электронов, сопровождающих распад ⁹⁰Sr, ¹³⁷Cs и ⁴⁰K, и позволяет осуществлять измерения активностей радиоизотопов без радиохимического выделения, т.е. непосредственно в полевых условиях, проводить прижизненные измерения содержания ⁹⁰Sr в небольших живых организмах (мышь, птицы, амфибии и т.д.). Учет вклада электронов из распада ⁴⁰K в общую активность исследуемых образцов позволяет повысить точность измерений в относительно гомогенных образцах (например, образцы почвы) при изменении отношения активности ¹³⁷Cs/⁹⁰Sr от 1 до 100 до 10–15%. Для прижизненных измерений мелких биологических объектов погрешность метода составляет ~15–20%. Результаты спектрометрических измерений подтверждены традиционными радиохимическими исследованиями, при этом время обработки одного образца предложенным методом значительно сокращается. Метод открывает новые возможности по повышению достоверности получаемых данных об активности ⁹⁰Sr в образцах окружающей среды и живых объектах, а также позволяет создавать установки оперативного контроля ⁹⁰Sr на территориях, загрязненных радионуклидами.

С использованием разработанного метода измерения активности радиоизотопов ⁹⁰Sr и ¹³⁷Cs проводится изучение дозовых нагрузок мышевидных грызунов, проживающих на территориях радиоактивного загрязнения разного уровня вблизи аварийного 4-го энергоблока ЧАЭС: рыжих полевок (*Clethrionomys glareolus*) и желтогорлых мышей (*Apodemus flavicollis*). На основе полученных данных об активности ⁹⁰Sr, ⁹⁰Y и ¹³⁷Cs в образцах почвы и в теле мышевидных грызунов рассчитаны дозы облучения за счет внешнего облучения γ -квантами и электронами и за счет внутреннего облучения электронами от изотопов ¹³⁷Cs

и ⁹⁰Sr. Дозы от внешних γ -квантов и от внутреннего облучения хорошо согласуются с ранее полученными результатами для 5-километровой зоны ЧАЭС. Впервые показано, что для большинства особей доза облучения формируется, в основном, за счет внешних электронов.

В ИЭРИЖ УрО РАН (А.В. Трапезников) исследовали накопление антропогенных радионуклидов ⁹⁰Sr и ^{134,137}Cs в организме озерной лягушки *Pelophylax ridibundus* Pall. в водоеме-охладителе Белоярской АЭС им. И.В. Курчатова и водоеме-охладителе Рефтинской ГРЭС (водоем сравнения). Обнаружена значительная вариабельность показателей индивидуальных концентраций радионуклидов во взрослых амфибиях исследованных водоемов (по ⁹⁰Sr – более чем в 30 раз, по ¹³⁷Cs – на несколько порядков величин). Статистическая обработка данных не показала значимых различий по накоплению ⁹⁰Sr амфибиями из различных точек наблюдений в пределах Белоярского водохранилища и по сравнению с Рефтинским водоемом ($p = 0.08$). Обнаружено anomalно высокое загрязнение ¹³⁴Cs и ¹³⁷Cs одной лягушки из промливневого канала Белоярского водохранилища, что могло быть следствием контакта животного с радиоактивной средой в зоне размещения атомного предприятия. Показано, что в настоящее время в результате функционирования двух энергоблоков на быстрых нейтронах не наблюдается массового загрязнения радионуклидами ⁹⁰Sr и ¹³⁷Cs амфибий, обитающих в Белоярском водохранилище

В ИЭРИЖ УрО РАН (В.Н. Позолотина) впервые для количественной оценки миграции грызунов и зависящей от нее скорости смены поколений использована динамика пространственного распределения удельной активности ⁹⁰Sr в скелете животных по мере их взросления. Данные получены на примере малой лесной мыши (*Sylvvemus uralensis* Pall., 1811) – доминантного вида в зоне Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС). В работе получены радиометрические данные костей 768 малых лесных мышей, отловленных на девяти участках территории ВУРСа с разным уровнем загрязнения окружающей среды в 2001–2012 гг. Сравнение модельного прогноза и наблюдений в разных возрастных и функциональных группах в структуре населения грызунов позволяет моделировать параметры миграции и оценивать долю мигрантов. Показано, что накопление ⁹⁰Sr в костях коррелирует с загрязнением почвы в точках отлова и свидетельствует об относительной оседлости населения грызунов, не исключая широкой индивидуальной вариабельности. Индивидуальная изменчивость удельной активности ⁹⁰Sr в скелете имеет тенденцию к увеличению с возрастом животных. Скорость миграции малой лесной мыши оценивается в 7 и 15%

(для сеголеток и зимующих особей соответственно). Животные, отловленные на ВУРСе, “разбавляются” животными с “чистых” территорий на 5–12% в год. Средний период полужизни облученных животных мигрантами с “чистых” территорий составляет 8 лет, т.е. свидетельств “прочности” населения грызунов не обнаружено. В то же время миграционные процессы нельзя считать пренебрежимо малыми. В настоящее время доля потомков животных, постоянно проживавших из поколения в поколение на ВУРСе с 1957 г., не превышает 17%. Предложенный метод вероятностного анализа удельной активности ^{90}Sr в костях может быть использован для изучения миграционной активности других видов грызунов на территориях, загрязненных ^{90}Sr .

В ИЭРИЖ УрО РАН (В.Н. Позолотина, Е.Б. Григоркина) использован метод массового мечения животных двумя биомаркерами (тетрациклин и родамин). Впервые на основе обобщения результатов экспериментального (8 лет) массового мечения показана роль миграций в формировании генетического разнообразия мелких млекопитающих – красных полевок (*Clethrionomys rutilus*) из зоны ВУРС и сопредельного фонового участка (дистанция 9300 м). Генетическое разнообразие изучали путем использования молекулярных маркеров (изменчивость локусов микросателлитной ДНК). Установлено, что с увеличением численности животных доля животных-мигрантов возрастает. Полученные результаты демонстрируют эффективность использования молекулярно-генетических маркеров для оценки последствий радиационного воздействия.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (Л.М. Шапошникова, О.В. Раскоша) с целью установления роли растений в процессах перераспределения радионуклидов в биогеохимических циклах миграции исследовано накопление урана и радия-226 из загрязненной пойменной аллювиально-дерновой почвы в наземной и корневой частях канареечника тростниковидного (*Phalaris arundinacea* L.) и осоки острой (*Carex acuta* L.). Подтвержден потенциал изученных видов как фитостабилизаторов радиоактивных загрязнений. Невысокая аккумуляция урана и радия-226 в наземной части растений не позволяет отнести их к видам-концентраторам исследуемых радионуклидов. Как уран, так и радий-226 преимущественно аккумулируются в корневых системах канареечника тростниковидного и осоки острой, которые и служат барьером для перехода радионуклидов в наземную биомассу.

В ВНИИРАЭ (Н.И. Санжарова, Е.И. Карпенко) представлен обзор данных о концентрации тория в биотических компонентах (растения, животные) агроэкосистем, а также в соответствующих пищевых продуктах. Концентрация ^{232}Th в растениях в регионах с нормальным радиационным

фоном варьирует от 0.5×10^{-4} до 22 Бк/кг, в то время как в регионах с повышенными концентрациями тория в окружающей среде она достигает 0.8 до 92 Бк/кг. Распределение тория между органами растений неоднородно. Отмечена роль корневых систем как биологического барьера для проникновения тория в растения.

Получены новые данные по накоплению и распределению изотопов плутония в сельскохозяйственных растениях (бобы, томаты). Экспериментально установлена зависимость коэффициента накопления $^{239+240}\text{Pu}$ в системе “почва – растение” от влажности почв в пределах 15–40% абсолютной влажности почвы для ячменя, бобов и лука. Наибольшие коэффициенты накопления наблюдались при выращивании тест-культур в сосудах с экстремально низкой влажностью, при которой зафиксированы крайне низкие всхожесть и выживаемость растений.

Определено обусловленное глобальными выпадениями содержание ^{137}Cs , ^{90}Sr и $^{239+240}\text{Pu}$ в почвах, которые составляют (3.9 ± 1.7) , (2.2 ± 0.8) , (0.18 ± 0.08) Бк/кг соответственно, что с учетом распределения данных радионуклидов по глубине и средней плотности почвы составляет (1.2 ± 0.5) кБк/м² для ^{137}Cs , (0.42 ± 0.15) кБк/м² – ^{90}Sr и (55.0 ± 24.0) Бк/м² – $^{239+240}\text{Pu}$. Модальная группа значений глобальных выпадений для территории СНГ определена в $0.6–1.2$ кБк/м² – для ^{137}Cs , $0.4–0.8$ кБк/м² – для ^{90}Sr и $30.0–61.0$ Бк/м² – для $^{239+240}\text{Pu}$. Изотопные соотношения $^{137}\text{Cs}/^{90}\text{Sr}$ и $^{137}\text{Cs}/^{239+240}\text{Pu}$ находятся на уровне (2.0 ± 0.71) и (25 ± 15) соответственно. Полученный уровень глобальных выпадений на ~30% меньше уровня, полученного в ходе анализа литературных данных, и составляет 55 Бк/м² (0.18 Бк/кг).

Получены новые данные по содержанию изотопов плутония в почвах территорий, подверженных влиянию предприятий ядерного топливного цикла. Содержание $^{239+240}\text{Pu}$ в почвах составило 1.8–87 Бк/кг для Полесского радиационно-экологического заповедника, <0.2–33.0 Бк/кг – для территории, прилегающей к Белоярской АЭС, 5.0–9.6 Бк/кг – для территории, прилегающей к бывшему хранилищу РАО, г. Обнинск. В образцах почвы этих территорий содержание плутония превышает уровень глобальных выпадений. Нормативов предельно допустимых концентраций для изотопов плутония нет, однако его максимальные концентрации находятся на уровне среднего содержания в почвах ^{238}U и ^{232}Th (25 Бк/кг), близких по радиотоксичности.

В ВНИИРАЭ (С.И. Спиридонов, В.К. Кузнецов) изучаются закономерности биологической подвижности и миграции радионуклидов в различных компонентах и структурных элементах ландшафтных систем. Показано, что радиоэкологиче-

ская обстановка на загрязненных угодьях опытного сельскохозяйственного предприятия определяется не только уровнем радиоактивного загрязнения, но также ландшафтными условиями, определяющими биогенную и абиогенную миграцию радионуклидов. Выявлено, что наиболее критичными в радиозоологическом отношении являются эрозионные и переувлажненные агроландшафты, которые существенно различаются по своим агроэкологическим и радиозоологическим параметрам. Это оказывает влияние не только на распределение радионуклидов в компонентах агроландшафтов, но и на условия произрастания растений, их продуктивность и на накопление радионуклидов в урожае. Установлено, что накопление ^{137}C в урожае кормовых культур различается более чем в 7 раз в зависимости от вида кормовых культур, плотности радиоактивного загрязнения и свойств почвенного покрова. Накопление радионуклидов определяется комплексом факторов, включая характеристики агроландшафта, геоморфологические особенности территории, почвенный покров, гидрологический режим и видовой состав растительности. Определены различия для эрозионных агроландшафтов, переувлажненных агроландшафтов, плакорных территорий. Установлены неоднозначные закономерности миграции и распределения ^{137}C по почвенному профилю разных видов изученных агроландшафтов.

Разработан новый методический подход к моделированию вертикальной миграции радионуклидов по профилю почвы в различных видах агроландшафтов. С использованием моделей выполнена прогностическая оценка распределения ^{137}C по профилю почв плакорных и эрозионных ландшафтов, накопления радионуклида в корнеобитаемом слое почвы и пастбищной растительности. Показано, что для аккумулятивных элементов ландшафта содержание ^{137}C в пастбищной растительности снизится за 30 лет (с 2020 по 2050 г.) почти в 8 раз для плакорных ландшафтов — только в 2 раза за счет радиоактивного распада. Полученные результаты будут использованы для разработки рекомендаций по проектированию адресных защитных и реабилитационных мероприятий ландшафтно-экологической направленности для разных видов агроландшафтов на радиоактивно загрязненных территориях.

В ВНИИРАЭ (С.И. Спиридонов, В.К. Кузнецов) впервые разработаны программные средства для расчета дозовых нагрузок на биоту в районах расположения уранодобывающих предприятий с учетом распределения радионуклидов по почвенному профилю. Разработана и реализована программа комплексного экологического мониторинга в зоне воздействия Ростовской АЭС, включающая регламент проведения мониторинга,

методы исследований, систему сбора, хранения и анализа информации. Проведена оценка радиозоологического и агроэкологического состояния аграрных экосистем и определены уровни содержания искусственных (^{90}Sr , ^{137}Cs) и естественных (^7Be , ^{40}K , ^{226}Ra , ^{232}Th) радионуклидов, а также тяжелых металлов (Fe, Cu, Mn, Zn, Pb, Co, Mo, Cd, Ni, Cr, Sr) в основных почвах и разных видах сельскохозяйственной продукции (зерно, солома, сено, овощи, молоко). Спектр искусственных радионуклидов определяется долгоживущими ^{137}Cs и ^{90}Sr . Радионуклидов наведенной активности (^{54}Mn , ^{59}Fe , ^{60}Co), а также ^{131}I и ^{134}Cs не обнаружено. Мощность дозы гамма-излучения на протяжении всего периода исследований колебалась в пределах 11–16 мкР/ч, что соответствует значениям природного радиационного фона.

Обобщены имеющиеся данные о содержании тяжелых естественных радионуклидов (ТЕРН) в воздухе, почве, воде, растениях, продуктах питания, донных отложениях, твердых и жидких радиоактивных отходах территорий, прилегающих к двум крупнейшим уранодобывающим предприятиям РФ — Приаргунскому производственному горно-химическому объединению (ПАО «ППГХО») и бывшему горнодобывающему предприятию ЛПО «Алмаз». Разработаны основные положения дозиметрических моделей облучения почвенной мезофауны и травостоя лугов в зоне расположения предприятий с учетом специфики радиоактивного загрязнения. Разработаны алгоритмы программных средств, реализующих модели облучения почвенной мезофауны и травостоя лугов, а также справочный файл с характеристиками радионуклидов. Проведены тестовые расчеты с применением разработанных программных средств и проверена их работоспособность. Подготовлен контрольный пример с характеристиками приемника и источника излучения, рекомендуемый МКРЗ и применяемый в программном продукте Erica Assessment Tool. Установлено удовлетворительное соответствие результатов расчета, выполненных с помощью разработанных программных средств и Erica Assessment Tool.

Разработаны концептуальные подходы к созданию моделей воздействия ядерно-энергетических предприятий на сельское хозяйство для прогнозирования действия радиационного фактора на население, работников АПК и сельскохозяйственных животных. Комплексный охват на единой методологической основе различных радиационно-опасных и промышленных объектов, с одной стороны, и совокупности живых организмов, подвергающихся техногенному воздействию — с другой, не имеет аналога в мировой практике.

В ВНИИРАЭ (С.В. Фесенко) разработан проект концепции аварийного реагирования в агропромышленном комплексе (АПК) в случае ради-

ационных аварий на примере АЭС. Дана оценка основных видов и форм воздействия радиационных аварий на АПК, рассмотрены особенности АПК как объекта аварийного реагирования, выделены критические радионуклиды. Показано, что в зависимости от времени, прошедшего после выпадения, значимость радионуклидов с точки зрения влияния на загрязнение продукции АПК может существенно различаться. Определены базовые принципы аварийного реагирования. Определена роль аварийного реагирования в АПК в общей системе реагирования и показана связь между общими дозовыми критериями и уровнями вмешательства в АПК. Для обеспечения гармонизации аварийного реагирования в РФ с международными стандартами безопасности предложен подход к реагированию на основе оперативных уровней вмешательства. Определены общие требования готовности к аварийному реагированию в АПК, а также к нормативным документам, регулирующим переход от аварийной ситуации к ситуации существующего облучения (выход из аварийной ситуации). Выполнен анализ методического и инструментального обеспечения реагирования в АПК после крупных радиационных аварий на Чернобыльской АЭС и АЭС Фукусима 1.

В ВНИИРАЭ продолжались исследования в области применения радиационных технологий в сельском хозяйстве и пищевой промышленности. Получены экспериментальные данные (*Н.Н. Лой*) о влиянии предпосевного облучения семян ячменя низкоэнергетическим электронным излучением (до 200 кэВ) на показатели роста растений, пораженность болезнями и урожай, на содержание основных классов фитогормонов и активность антиоксидантных ферментов в 7-дневных проростках ячменя и о влиянии γ -излучения на жизнеспособность насекомых-вредителей из семейства *Anobiidae*. Полученные данные послужат основой для разработки технологии защиты посевного материала от грибных болезней без применения химических средств и рекомендаций по радиационной дезинсекции зерна и зернопродуктов при хранении.

Получены экспериментальные данные по влиянию ионизирующего излучения на микроорганизмы, биологически активные вещества (антиоксиданты и консерванты) и свойства облученной продукции растительного происхождения. Впервые проведены исследования по влиянию антиоксиданта кверцетина на бактерии *E. coli* и *S. cohnii* при действии γ -излучения. Показано, что при облучении в дозах 300 и 500 Гр кверцетин обладает радиопротекторным действием.

Предложено использовать ЭПР-спектрометрию для идентификации факта радиационной обработки пищевых продуктов. Разработана структура базы

данных по использованию радиационной обработки для обеспечения микробиологической безопасности и увеличения сроков хранения различных видов сельскохозяйственного сырья и пищевой продукции. Спроектированная БД позволяет эффективно запрашивать данные для подбора оптимальных параметров антимикробной обработки ионизирующим излучением продуктов питания для сохранения здоровья потребителей (*Е.П. Пименов*).

На физическом ф-те МГУ (*А.П. Черняев*) изучается влияние ионизирующего излучения (ИИ) на биохимические и микробиологические показатели продуктов питания. Получены новые результаты по действию различных типов ИИ, применяемых при обработке продуктов питания, на популяции аэробных и анаэробных бактерий и микроорганизмов, населяющих мясную и рыбную охлажденную продукцию. Определяли содержание летучих органических соединений в продукции. Впервые предложены математические модели, предсказывающие зависимость микробиологических и химических показателей от дозы облучения. Выработаны рекомендации по эффективным диапазонам доз для радиационной обработки нескольких видов охлажденного мяса и рыбы, при которых происходит достаточное подавление микрофлоры продукции, обеспечивающее продление сроков ее хранения, и при этом не происходит химических изменений, приводящих к изменению вкуса и запаха продукции и ее пищевой ценности.

Проводятся исследования влияния различных типов ИИ на фенологию и микрофлору растений в семенном материале сельскохозяйственных культур, зараженном различными видами фитопатогенов. Получены нелинейные зависимости развития различных фаз становления картофеля от дозы облучения. Разработана математическая модель, описывающая зависимость урожайности корнеплодов от дозы облучения предпосадочного материала, а также зависимость, предсказывающая степень поражения клубней различными формами ризоктиниоза в зависимости от дозы облучения. Выработаны рекомендации по предпосадочной радиационной обработке семенного картофеля, не приводящей к значительному снижению урожайности и при этом снижающей активность фитопатогенов, населяющих клубни.

В ВНИИРАЭ (*Н.Н. Исамов, Э.Б. Мирзоев, Н.В. Грудина*) впервые предложен метод оценки контрольных уровней содержания радионуклидов в кормах для крупного рогатого скота (КРС), основанный на оценке “не превышения” нормативов СанПиН в продукции животноводства с учетом вероятностного характера параметров перехода ^{137}Cs в корма и продукцию животноводства. Рассчитаны допустимые уровни суточного

поступления свинца в организм КРС. Показана перспективность применения водорастворимого высокомолекулярного полимера ПЭККА и разработки на его основе полимерного растворимого сорбента с целью снижения накопления тяжелых металлов в организме и повышения продуктивности животных. Разработаны компартментальные модели метаболизма продуктов ядерного деления у сельскохозяйственных животных и дозиметрические воксельные модели отдельных органов, позволяющие оценить поглощенные дозы внутреннего облучения. Впервые предпринята попытка оптимизации структуры модели, позволяющей получить как уровни радиоактивного загрязнения продукции, так и дозовые нагрузки на

критические органы животных. Особое внимание уделено оценке критических значений поглощенных доз, вызывающих необратимую дисфункцию ЩЖ КРС, наблюдаемую в экспериментальных исследованиях.

Обзор основных результатов научных исследований в области радиобиологии и радиэкологии, выполненных в 2021 г., составлен по материалам, представленным в Научный совет РАН по радиобиологии.

В.И. Найдич,

ученый секретарь Научного совета РАН
по радиобиологии

**ЗАСУХИНА ГАЛИНА ДМИТРИЕВНА,
ПРОФЕССОР, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК: 60+30!**

DOI: 10.31857/S0869803122030110



Галина Дмитриевна Засухина родилась в Москве в 1932 г. Отец был профессором, доктором биологических наук (был репрессирован с 1937 по 1946 г., позже реабилитирован), мать преподавала математику.

В 1949 г., окончив с медалью московскую школу, Г.Д. Засухина поступила в 1-й Медицинский институт (теперь Медицинский Университет им. И.М. Сеченова), который с отличием окончила в 1955 г. и в этом же году была принята в аспирантуру Института вирусологии им. Д.И. Ивановского. В 1958 г. ею была защищена кандидатская диссертация, а в 1968 г. — докторская на тему “Генетика арбовирусов в аспекте индуцированного мутагенеза” (консультанты проф. Е.Н. Левкович и проф. И.А. Рапопорт).

Главным итогом работы в Институте вирусологии стали разработка и создание вакцины клещевого энцефалита (с проф. Е.Н. Левкович), безопасность и иммуногенность которой были испытаны вначале на себе, потом в Тверской обл. на 100 добровольцах. В 1960 г. Г.Д. Засухина стала лауреатом премии им. Д.И. Ивановского по вирусологии. Галина Дмитриевна принимала участие как в выпуске первых производственных серий

вакцины, так и испытаниях ее эпидемиологической эффективности на протяжении нескольких лет. По результатам этой работы была защищена докторская диссертация и опубликована монография “Мутагенез вирусов человека и животных” (М.: Изд-во “Медицина”, 1972). В 1973 г. Г.Д. Засухина была приглашена акад. Н.П. Дубининым на должность зам. директора по науке Института общей генетики (была на этой должности до 1978 г., получила благодарность от Президиума РАН). В 1974 г. ею была организована лаборатория генетики вирусов, которая позже трансформировалась в лабораторию мутагенеза и репарации. В 1975 г. в издательстве “Наука” была опубликована совместно с Н.П. Дубининым монография “Репаративные механизмы клеток и вирусы”. Впервые было показано, что онкогенные вирусы ингибируют репаративные системы — клетки становятся неспособными к “вырезанию” тиминовых и урациловых димеров, индуцированных УФ-облучением, что трансформирует клетки в злокачественные. Вирусы в репаративно-дефектных клетках отличались повышенными уровнями мутаций и пониженной выживаемостью после воздействия мутагенов, что

свидетельствует о коррекции не только индуцированных ДНК-повреждений, но и РНК-повреждений, что ранее было неизвестно. С 1974 г. Г.Д. Засухина была заместителем председателя (председатель акад. Н.П. Дубинин) секции “Генетические аспекты проблемы “Человек и биосфера”” при Госкомитете по науке и технике. В 1970–1980 гг. была впервые обнаружена анти-мутагенная активность интерферонов, которые снижали мутагенный потенциал физических (γ -радиация, быстрые нейтроны) и химических мутагенов (4-нитрохинолин-1-оксид, тяжелые металлы и др.). Г.Д. Засухиной было показано, что если в культивируемые клетки человека добавлены малые концентрации тяжелых металлов (кадмия, свинца и др.), то индукции интерферона, индуцированного в норме вирусом гриппа, не происходит. Эти факты послужили предположению, что ежегодные эпидемии гриппа у людей могут быть связаны с одним из факторов иммунитета – угнетением синтеза интерферонов, являющихся одним из факторов защиты при вирусных инфекциях. С 1980-х годов были начаты работы по влиянию малых доз радиации и тяжелых металлов на клетки человека и было показано, что предобработка этими мутагенами приводит к развитию резистентности к высоким дозам мутагенов, при этом характерна неспецифичность этого феномена – радиационное воздействие в малых дозах индуцирует устойчивость клеток не только к радиации, но и к тяжелым металлам (адаптивный ответ). Было показано, что защита клеток от мутагенов при адаптивном ответе и действии анти-мутагенов осуществляется разными путями. В качестве радиочувствительных клеток были изучены клетки пациентов с синдромом Дауна и была определена связь между генотипом индивида, определяемого по полиморфизму ряда генов, и развитием специфической патологии (сердца, глаз и др.).

Последние 10–15 лет исследования Г.Д. Засухиной проводились совместно с лабораторией В.Ф. Михайлова ФМБЦ им. А.И. Бурназяна и были посвящены влиянию малых и высоких доз радиации на нормальные и злокачественные клетки человека и мышей по критериям профилей экспрессии генов и некодирующих РНК (микро-РНК, длинные РНК). На основании полученных данных было предложено использовать

малые дозы радиации до радиотерапии у пациентов со злокачественными заболеваниями для предотвращения повреждений от высоких доз здоровых клеток, окружающих опухоль. Этот цикл работ был выполнен по гранту АТОМ-комитета 2019–2021.

Галина Дмитриевна Засухина имеет более 200 публикаций, в том числе семь монографий. Была руководителем 31 кандидатских и двух докторских диссертаций из различных регионов нашей страны, а также из Болгарии, Казахстана, Украины, Армении. С 1970-х годов была членом научных советов МГУ (генетика, радиобиология). Г.Д. Засухина читала лекции в разных странах: США (Гарвардский, Мичиганский, Нью-Йоркский и другие университеты), а также принимала участие или председательствовала на международных симпозиумах (Австрия, Колумбия, Япония, Китай и другие). Более 20 лет была членом Экспертного совета по биологическим наукам ВАКа. Г.Д. Засухина всегда занималась общественной работой: с 1974 г. была членом Совета по биологии Всесоюзного общества “Знание”, является членом Президиума Всероссийского общества истории и культуры (ВООПИК). В 2021 г. ей присвоено звание почетного члена этой организации. Г.Д. Засухина опубликовала ряд очерков в журнале “Наш современник”, а также в книгах воспоминаний о выдающихся ученых нашей страны (академики: М.П. Чумаков, М.В. Жданов, Н.П. Бочков, Н.А. Платэ, член-корр. И.А. Рапопорт, проф. Е.Н. Левкович, Л.М. Фонштейн и др.). За книгу об акад. И.В. Петрянове Галина Дмитриевна стала лауреатом премии “Имперская культура” Общества писателей России, имеет медали 200-летия А.С. Пушкина, Охраны памятников, медаль Общества химиков “И.В. Петрянов-Соколов”. Галина Дмитриевна всегда была другом для многих учеников, которые и сейчас поддерживают связи со своим учителем.

Редколлегия журнала “Радиационная биология. Радиоэкология”, с которым она сотрудничает много лет, с удовольствием приветствует и поздравляет Галину Дмитриевну с юбилеем и желает ей крепкого здоровья, неиссякаемой жизненной энергии, профессиональных свершений и творческих успехов!