

СОДЕРЖАНИЕ

Том 60, номер 3, 2020

Общая радиобиология

Некоторые аспекты трансляции радиационно-индуцированных изменений при “эффекте свидетеля”

*В. В. Петушкова, И. И. Пелевина, И. Н. Козарко, Е. А. Нейфах,
Б. С. Козарко, О. В. Ктиторова*

229

Молекулярная радиобиология

Длинные некодирующие РНК в радиоответе

Л. В. Шуленина, В. Ф. Михайлов, Г. Д. Засухина

239

Радиационная цитогенетика

Цитогенетические эффекты у тонконога тонкого с площадки, где проводили испытания боевых радиоактивных веществ на Семипалатинском испытательном полигоне

*К. С. Минкенова, Ж. А. Байгазинов, С. А. Гераськин,
А. Н. Переволоцкий*

249

Изучение последствий радиационных аварий

Метод биологической дозиметрии при хроническом облучении, основанный на оценке уровня CD3+CD4⁺ лимфоцитов

С. В. Осовец, В. Л. Рыбкина, Т. В. Азизова

265

Радиационная физиология

Ранние отсроченные эффекты воздействия ускоренных ионов углерода и протонов на когнитивные функции мышей

*С. С. Сорокина, С. И. Заичкина, О. М. Розанова, А. Е. Шемяков,
Е. Н. Смирнова, А. Р. Дюкина, А. Е. Мальков, В. Е. Балакин,
В. А. Пикалов*

270

Модификация радиационных эффектов

Проблемы разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: поиск актуальных направлений развития

Л. М. Рождественский

279

Исследование радиозащитной эффективности продуктов конденсации тиолсодержащих гидразидов с моно- и дисахаридами

*И. В. Лагода, Е. А. Якунчикова, И. С. Драчев, А. Н. Гребенюк,
А. А. Мартыненко, Л. Ю. Кулешова, М. А. Копаница, А. Ю. Ершов*

291

Радионуклиды

Соотношение объемной активности трития в талом снеге и березовом соке в зоне влияния “Производственного Объединения “Маяк” весной 2016 года

В. В. Востротин, А. Ю. Янов, Л. В. Финашов

298

Определение годовых эффективных доз облучения населения от радона на территории Гомельской, Могилевской и Витебской областей

А. Л. Чеховский, Д. Н. Дроздов, И. В. Жук, Л. А. Чунихин

305

Рецензии

Научные основы радиационной защиты в современной медицине.
Том 1. Лучевая диагностика / Под общей ред. проф. М.И. Балонова.
Санкт-Петербург, 2019. 320 с.

А. В. Аксеев

312

Линник В.Г. Ландшафтная дифференциация техногенных радионуклидов.
М.: РАН, 2018. 372 с.

С. В. Машихин

314

Хроника

Основные результаты научных исследований в области радиобиологии за 2019 год

В. И. Найдич

316

Международная молодежная конференция “Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и агроэкологии”

С. И. Санжарова, О. Э. Пронина

334

Contents

Vol. 60, No. 3, 2020

General Radiobiology

Radiation-induced Inter-organism Bystander Effects. Some Aspects of the Transmission

*V. V. Petushkova, I. I. Pelevina, I. N. Kogarko, E. A. Neyfakh,
B. S. Kogarko, O. V. Ktitorova*

229

Molecular Radiobiology

The Long Noncoding RNA in Radiation Response

L. V. Shulenina, V. F. Mikhailov, G. D. Zasukhina

239

Molecular Cytogenetics

Cytogenetic Effects in Crested Hairgrass Populations from the Technical Site "4A" of the Semipalatinsk Nuclear Test Site where Combat Radioactive Substances Were Tested

K. S. Minkanova, Z. A. Baigazinov, S. A. Geras'kin, A. N. Perevolotsky

249

Study of the Consequences of Radiation Accidents

Biodosimetry technique based on CD3+CD4⁺ Lymphocyte Levels for Assessment of Chronic Radiation Exposure

S. V. Osovets, V. L. Rybkina, T. V. Azizova

265

Radiation Physiology

Early Delayed Effect of Accelerated Carbon Ions and Protons on the Cognitive Functions of Mice

*S. S. Sorokina, S. I. Zaichkina, O. M. Rozanova, A. E. Shemyakov,
E. H. Smirnova, A. R. Dyukina, A. E. Malkov, V. E. Balakin, V. A. Pikalov*

270

Modification of Radiation Effects

Difficulties in Radiation Counter Measure Preparations Development in Russia in Crisis Period: Actual Approaches Searching

L. M. Rozhdestvensky

279

Investigation of Radioprotective Efficiency of the Condensation Products of Thiol-containing Hydrazides with Mono- and Disaccharides

*I. V. Lagoda, E. A. Yakunchikova, I. S. Drachyov, A. N. Grebenyuk,
A. A. Martynenkov, L. Yu. Kuleshova, M. A. Kopanitsa, A. Yu. Ershov*

291

Radionuclides

Correlation of Volume Activity of Tritium in Melted Snow and Birch Sap in "Mayak" PA Affected Area in Spring 2016

V. V. Vostrotin, A. Y. Yanov, L. V. Finashov

298

Determination of Annual Effective Doses of Irradiation of Population
from Radon on Territory of Gomel, Mogilev and Vitebsk Regions

A. L. Chekhovskiy, D. N. Drozdov, I. V. Zhuk, L. A. Chunikhin

305

Reviews

Scientific bases of radiation protection in modern medicine.

Vol. 1. Radiodiagnosis / Ed. Prof. M.I. Balonov. Saint Petersburg, 2019. 320 p.

A. V. Akleyev

312

Linnik V.G. Landscape differentiation of technogenic radionuclides M.: RAS, 2018. 372 p.

S. V. Mamikhin

314

Chronicle

Main Results of Scientific Research in the Field of Radiobiology for 2019

V. I. Naidich

316

International Youth Conference “Modern Problems of Radiobiology,
Radioecology and agroecology”

S. I. Sanzharova, O. E. Pronina

334

ОБЩАЯ РАДИОБИОЛОГИЯ

УДК 577.599.323.4:57.084.1:539.1.047

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТРАНСЛЯЦИИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ “ЭФФЕКТЕ СВИДЕТЕЛЯ”

© 2020 г. В. В. Петушкова^{1,*}, И. И. Пелевина¹, И. Н. Когарко¹, Е. А. Нейфах¹,
Б. С. Когарко¹, О. В. Ктиторова¹

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

*E-mail: pele@chph.ras.ru

Поступила в редакцию 16.09.2019 г.

После доработки 16.09.2019 г.

Принята к публикации 18.09.2019 г.

В работе приведены первые результаты исследований и наблюдения в рамках комплексного проекта по оценке радиационно-индуцированных “немишенных эффектов”. Дистанционный “эффект свидетеля” — наименее изученный с точки зрения проявлений и механизмов феномен, относящийся к “немишенным эффектам”. Международная лабораторная практика в области данного явления начиналась с демонстрации “эффекта свидетеля” на рыбах и иных аквакультурах. В нашем эксперименте у необлученных мышей, находившихся на протяжении 3 мес. в контакте с облученными (3 Гр) особями, выявлены признаки патологий, сходных с радиационно-индуцированными. Отмечались изменение поведенческих реакций, статистически значимая тенденция к уменьшению веса селезенки ($r = -0.416$; $p = 0.048$), повышению площади алопеции ($r = -0.631$; $p = 0.001$) и иные аномалии. Обсуждение возможных механизмов данного явления связывается авторами как с теорией радиотоксинов А.М. Кузина (1966), так и с трактовкой гипотез, исследуемых К. Мазерсил (Carmel E. Mothersill, 2010–2019). Высказывается предположение о важной роли производных липоперекисей в формировании изучаемого эффекта. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований лучевого “эффекта свидетеля” с использованием молекулярно-клеточных методических подходов.

Ключевые слова: радиационно-индуцируемые “немишенные эффекты”, беспородные мыши-самки, дистанционный “эффект свидетеля”, радиотоксины, биофотоны

DOI: 10.31857/S0869803120030108

Исследование направлено на изучение новых аспектов явления, известного в радиобиологии как “немишенные эффекты”, которые заключаются в способности передачи изменений от облученных клеток (т.е. клеток-мишеней для радиационного воздействия) к необлученным. В последние годы очередное открытие в области “немишенных эффектов” выявило “дистанционно индуцируемые эффекты свидетеля”, именуемые в зарубежных исследованиях “эффектами свидетеля на уровне организма” (radiation-induced inter-organism bystander effects). Было показано, что после воздействия радиации изменения и повреждения могут передаваться не только от клетки к клетке, но и от целого облученного организма к необлученному, включая высшие организмы и, предположительно, человека [1].

В настоящее время за рубежом проводятся систематические исследования в области “немишенных эффектов”. Большой вклад в развитие

направления принадлежит В.Ф. Моргану [2] и Д.Б. Литтлу [3]. На базе канадского университета Макмастер проводятся регулярные экспериментальные работы по изучению “эффекта свидетеля” *in vitro* и *in vivo* [1]. Именно с исследовательской группой К. Мазерсил (университет г. Макмастера) связаны первые успехи в области изучения дистанционно-индуцируемых радиационных “эффектов свидетеля”, передающихся между организмами. После проведения К. Мазерсил цикла исследований (2010–2019) на рыбах — радужной форели и *Danio Rerio* (Zebrafish), результаты которых окончательно подтвердили гипотезу о возможности передачи радиационно-индуцированных изменений от облученного организма к необлученному, было доказано, что с дистанционными “эффектами свидетеля” необходимо считаться при оценке ущерба и рисков облучения в малых дозах [4, 5]. Первоначально выявленные на одноклеточных эти явления вслед

за тем были показаны на различных беспозвоночных и позвоночных животных [4–8].

Разработки в области “немишенных эффектов” в последние годы ведутся в различных странах мира: Канада, США, Великобритания, Германия, КНР, Япония, Франция, Финляндия, Индия, Южная Корея, Иран. Возросший интерес к различным проявлениям “немишенных эффектов” связан с необходимостью оценки рисков и последствий техногенных катастроф в тех районах, где речь идет о длительном облучении биологических объектов в малых дозах. После аварии на атомной станции Фукусима к исследованиям активно подключилась Япония и, сравнительно недавно, Южная Корея. [9, 10]. В недавние годы имела место практика международных экспедиций, проводимых с целью получения и обработки материалов для изучения “немишенных эффектов” в регионах, подвергшихся радиационному загрязнению, в том числе – Чернобыльской зоны [11].

Говоря о российских исследованиях, вплотную подошедших к изучению дистанционно-индуцируемых радиационных “немишенных эффектов”, передающихся между организмами, необходимо прежде всего упомянуть гипотезу о “радиотоксичности” чл.-корр. АН СССР А.М. Кузина [12, 13], которая вносила существенные дополнения в классические представления Н.В. Тимофеева-Ресовского о воздействии радиации на биологические объекты: теорию мишени и принцип попадания [14]. В последующие годы идеи А.М. Кузина широкого развития в нашей стране не получили, его труды практически неизвестны за рубежом.

Систематических и комплексных исследований в области “немишенных эффектов” в России по-прежнему мало, среди недавних необходимо отметить работы исследовательских групп И.И. Пелевиной [15–17] (ИХФ им. Семёнова РАН, Москва) и Б.П. Суринова [18] (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, Обнинск). Следует сказать о различиях понятийного аппарата, используемого в западных и отечественных исследованиях. Определение “дистанционный эффект свидетеля” у нас включает эффекты, передающиеся не только между организмами, но и на уровне одного организма, возникающие в отдаленных по расстоянию клетках, органах и тканях, не являющихся прилежащими к облученным [13, 15].

В недавних исследованиях группы И.И. Пелевиной была создана цитогенетическая модель оценки рассматриваемого феномена, основанная на изучении аберраций хромосом в клетках периферической крови человека. Продемонстрирована схема генотоксического действия лимфоцитов больных злокачественными новообразованиями на клетки крови здоровых индивидуумов в среде

(*in vitro*), имитирующей естественную, а тем самым показана возможность дистанционной передачи подобных изменений. Та же модель оказалась применимой к дистанционно-индуцируемым радиационным “немишенным эффектам”. В дальнейшем, на примере абскопальных эффектов (от слова *abscopal* – не в месте облучения) Пелевиной и соавт. были показаны *in vivo* дистанционно-индуцированные “немишенные эффекты”, возникающие в пределах одного организма на лимфоцитах прошедших радиотерапию больных [16, 17]. В связи с актуальностью темы лучевого “эффекта свидетеля”, И.И. Пелевиной был запланирован комплекс исследований на животных с целью изучения явлений передачи радиационных изменений от облученного организма к необлученному.

В данной работе представлены первые результаты исследований, выполненных на мелких млекопитающих, демонстрирующие изменения, возникающие у необлученных мышей, находящихся в контакте с облученными животными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Исследование выполнено на 25 беспородных мыша-самках в возрасте от 3 до 4 мес. Все животные получены из питомника “Столбовая”, до опыта содержались группами по 10 особей в условиях вивария на сертифицированном корме, сбалансированном пищевом рационе при обычном водном режиме и естественном освещении (осенне-зимнего периода). Применялась подстилка из натурального сертифицированного гипоаллергенного материала (древесная стружка). До начала эксперимента мышей выдерживали не менее 2 нед. в стандартных металлических сетчатых клетках с целью адаптации к условиям лабораторного вивария. В опыте использовали здоровых животных, не подвергавшихся ранее другим экспериментальным воздействиям. Группы формировали методом сплошной выборки. При проведении экспериментальных процедур соблюдались соответствующие международные правила работы с животными [19].

Для облучения десять мышей были помечены с помощью красителя и рассажены по пять особей в специальные пластиковые боксы с индивидуальными секциями. Мыши были подвергнуты радиационному воздействию в дозе 3 Гр на установке: γ -терапевтический аппарат РОКУС-АМ (АО “Равенство”, Санкт-Петербург, Россия, зав. № 71); источник γ -излучения: радионуклид ^{60}Co ; энергия γ -излучения: 1.25 МэВ; радиационный выход: мощность экспозиционной дозы (МЭД) на расстоянии 75 см от источника на 24.09.2018 г. в центре поля 10×10 см равна 64.7 Р/мин. Облучение производилось с одного направления – сверху вниз, при этом тело каждой мыши было



Рис. 1. Схема рассадки мышей по клеткам № 1–2. Этап 1: пять мышей подвергаются облучению в дозе 3 Гр, в качестве “мышей-свидетелей” используются пять здоровых мышей из той же группы без облучения.

Fig. 1. Mice irradiation scheme for the cages № 1–2. In the first stage, five mice were exposed to γ -radiation at a dose of 3 Gy.



Рис. 2. Схема рассадки мышей по клеткам № 1–2. Этап 2: пять облученных мышей (3 Гр) содержатся совместно с необлученными мышами (мышами-“свидетелями”) на протяжении 3 мес.

Fig. 2. Mice irradiation scheme for the cages № 1–2. In the second stage, five irradiated (3 Gy) mice were kept together with non-irradiated companions for three months.

облучено полностью со стороны спины, с достижением эффекта равномерности.

Контейнер с мышами помещали на лечебном столе γ -аппарата таким образом, чтобы радиационное поле 22×22 см охватывало с запасом весь контейнер. При этом расстояние от источника до объекта (поверхность спины мыши) устанавливали 75 см. Расчет дозы (3 Гр) проводили на глубину 1 см (98% от дозы в максимуме). При этом максимум дозы (100%) находился на глубине 0.5 см (3.06 Гр) и, если взять толщину объекта (мыши) 2.0 см, то на выходе из тела мыши доза составила 93.1%, т.е. 2.8 Гр.

После облучения мыши ($n = 10$) были возвращены в виварий и рассажены в клетки для свободного контакта с необлученными особями ($n = 10$) по следующей схеме: использовали две стандартные металлические клетки, в каждой из которых находилось по пять облученных мышей и по пять необлученных (мыши-“свидетели”). Облученные и необлученные мыши могли беспрепятственно контактировать друг с другом. В остальных условиях содержания соответствовали тем, которые были до радиационного воздействия. Таким образом, 20 мышей (беспородные мыши-самки), участвовавшие в эксперименте, содержались в двух самостоятельных клетках при равных условиях, что исключало случайности (рис. 1, 2). Эксперимент продолжался 3 мес. За мышами велось постоянное наблюдение.

Третью контрольную группу составили пять мышей-самок в возрасте от 3 до 4 мес., содержавшихся отдельной группой из пяти особей в условиях вивария на том же стандартном сбалансированном пищевом рационе и водном режиме при естественном световом режиме в металлической клетке с сертифицированной подстилкой из древесных стружек. Сроки содержания контрольной

группы в условиях вивария соответствовали датировкам по основной группе.

На протяжении всего эксперимента вели контроль над изменением поведения животных. По истечении срока 3 мес. мышей забивали. У мышей трех исследованных групп оценивали вес тела, вес селезенки, состояние волосяного покрова, некоторые признаки изменений внутренних органов и поведенческих реакций. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета STATISTICA-10. Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического U -критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера. Проводили также регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменение поведенческих реакций

После определенного периода адаптации, примерно через 2 нед. после начала эксперимента, были зафиксированы перемены в поведении грызунов, которые формировали беспородные мыши-самки. Отмечались изменения в поведении как облученных, так и необлученных мышей-“свидетелей” по сравнению с нормой (контрольные особи) и тем состоянием, которое было отмечено у животных до начала эксперимента. Особей с данными породными характеристиками и происхождением (питомник Столбовая) отличает достаточно стабильная нервная система, для них характерно уравновешенное и спокойное поведение. Подопытные животные, как облученные, так и мыши-“свидетели”, на протяжении всего периода наблюдения (около 3 мес.) отчетливо проявляли повышенную активность и нервозность по сравнению с контрольными мышами и тем, что должно быть в обычных условиях.

Таблица 1. Относительный вес селезенки животных ($S/T \times 100$)* для трех исследованных групп беспородных мышей-самок**Table 1.** Relative values of spleen weights ($S/T \times 100$)* for the three groups of animals studied: irradiated mice (3 Gy), bystander mice (0 Gy) and the control group (0 Gy)

Группы животных								
облученные 3 Гр ($n = 10$) irradiated			свидетели 0 Гр ($n = 10$) bystander			контроль 0 Гр ($n = 5$) control		
номер животного	индивидуальные значения веса сел. S	среднее значение ($M \pm SE$)	номер животного	индивидуальные значения веса сел. S	среднее значение ($M \pm SE$)	номер животного	индивидуальные значения веса сел. S	среднее значение ($M \pm SE$)
O1	0.2667	0.243 ± 0.018	M1	0.2308	0.2594 ± 0.024	K1	0.2905	0.3204 ± 0.029
O2	0.2656		M2	0.3698		K2	0.2684	
O3	0.1686		M3	0.3515		K3	0.3324	
O4	0.1881		M4	0.2852		K4	0.2842	
O5	0.2985		M5	0.2111		K5	0.4265	
O6	0.2085		M6	0.1508				
O7	0.28		M7	0.1863				
O8	2.57**		M8	1.347**				
O9	0.1968		M9	0.2788				
O10	0.3125		M10	0.2701				

Примечание. Выявлено статистически значимое различие по относительному весу селезенки между группами “облученные мыши” и “контрольные мыши” ($p = 0.046$ по тесту Манна–Уитни). Совершенно очевидно, что между облученными мышами и “свидетелями” нет существенных различий в индексе массы селезенки ($p = 0.658$), при этом наблюдается явная тенденция к уменьшению рассматриваемого показателя у “мышей-свидетелей” по сравнению с контролем, хотя значимых различий не выявлено ($p = 0.182$). Условное ранжирование полученных данных позволило провести регрессионный анализ зависимости рассматриваемого показателя от воздействия радиационного фактора (необлученные мыши – 0, мыши-“свидетели” – 1, облученные – 2). Рассматриваемая зависимость значимо описывалась линейным уравнением вида $Y = 0.309 \pm 0.024 - 0.036 \pm 0.017X$ ($r = -0.416$; $p = 0.048$).

* S/T , S – вес селезенки (spleen weight), T – вес тела (body weight).

** Патологические значения весов, удаленные из расчета.

Изменения в относительном весе селезенки

Результаты оценки относительных весов селезенки в трех группах мышей представлены в табл. 1 и на рис. 3. Из расчета удалены два индивидуальных значения, существенно выходящих за пределы 95%-ного доверительного интервала. В группе облученных мышей рассматриваемый показатель был существенно ниже такового у животных контрольной группы ($p = 0.046$ по тесту Манна–Уитни). Совершенно очевидно, что между облученными мышами и “свидетелями” нет существенных различий в индексе массы селезенки ($p = 0.659$), при этом наблюдается явная тенденция к уменьшению рассматриваемого показателя у “мышей-свидетелей” по сравнению с контролем, хотя значимых различий не выявлено: $p = 0.182$ (табл. 1). Наиболее наглядно полученные результаты представлены на рис. 3. Условное ранжирование полученных данных позволило провести регрессионный анализ зависимости рассматриваемого показателя от воздействия радиационного фактора

(необлученные мыши – 0, мыши-“свидетели” – 1, облученные – 2). Рассматриваемая зависимость значимо описывалась линейным уравнением вида $Y = 0.309 \pm 0.024 - 0.036 \pm 0.017x$ ($r = -0.416$; $p = 0.048$).

Изменение состояния волосяного покрова, алопеция

Через 1 мес. после начала эксперимента у подопытных мышей, как облученных, так и необлученных, появились отчетливые признаки алопеции. Этот процесс начинался с зоны, примыкающей к носу, и постепенно распространялся по направлению к верхней части головы. Алопеция проявлялась в полной опоясывающей потере шерсти на охваченных процессом участках головы и носила отчетливо патологический характер. У отдельных особей появлялись дополнительные очаги на верхней части головы и/или на теле, имевшие почти правильную геометрическую форму. На лишенных шерсти участках имела место эритема. Содержание мышей в двух не свя-

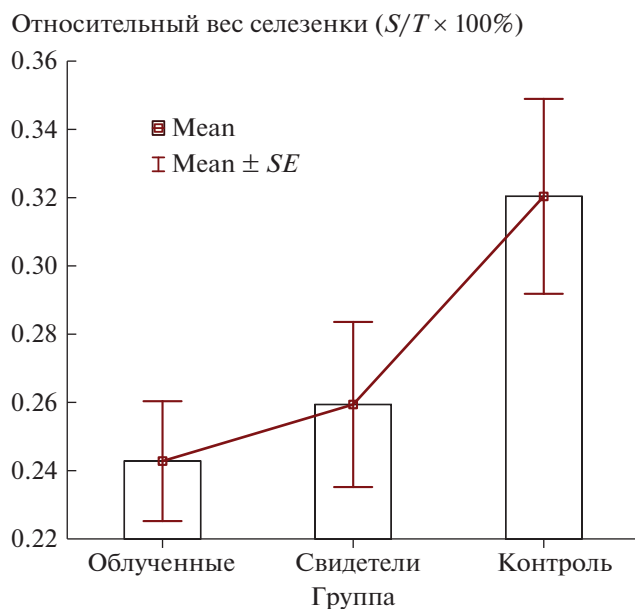


Рис. 3. Относительный вес селезенки у мышей исследованных групп ($S/T \times 100\%$, S – вес селезенки, T – вес тела). Средние значения ($M \pm SE$): облученные – 0.243 ± 0.018 ; мыши-“свидетели” – 0.2594 ± 0.024 ; контрольная группа – 0.3204 ± 0.029 .

Fig. 3. Relative weights of spleen for the three groups of mice studied. ($S/T \times 100\%$, S – spleen weight, T – body weight).

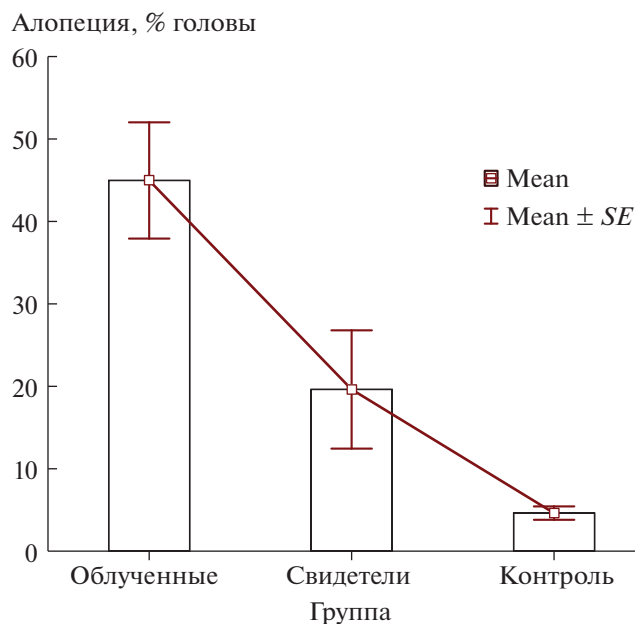


Рис. 4. Показатели алопеции для трех групп животных: облученные (3 Гр), “свидетели” (0 Гр), контрольная группа (0 Гр). Средние значения ($M \pm SE$): облученные – 44.970 ± 7.051 ; мыши-“свидетели” – 19.620 ± 7.176 ; контрольная группа – 4.620 ± 0.808 .

Fig. 4. Alopecia scale for the three groups of animals studied: irradiated (3 Gy), bystander (0 Gy) and the control group (0 Gy). Percentage of head affected by hair loss.

занных между собой клетках при рассадке по схеме пять облученных мышей и пять мышей-“свидетелей” в каждой клетке на протяжении нескольких месяцев исключает случайные причины возникновения указанного признака.

Результаты оценки волосяного покрова в трех группах мышей представлены в табл. 2 и на рис. 4. Уровень алопеции у облученных мышей существенно превышал таковой у контрольных животных ($p = 0.0026$ по тесту Манна–Уитни). Между облученными животными и “свидетелями” также выявлены существенные различия по рассматриваемому показателю ($p = 0.021$), при этом наблюдается явная тенденция к увеличению уровня алопеции у “мышей-свидетелей” по сравнению с контролем, хотя значимых различий не выявлено ($p = 0.178$). Наиболее наглядно полученные результаты представлены на рис. 4. Условное ранжирование полученных данных позволило провести регрессионный анализ зависимости рассматриваемого показателя от воздействия радиационного фактора (необлученные мыши – 0, мыши-свидетели – 1, облученные – 2). Рассматриваемая зависимость значимо описывалась линейным уравнением вида $Y = 1.663 \pm 7.590 + 20.914 \pm 5.367X$ ($r = -0.631$; $p = 0.001$).

Другие патологии

Помимо снижения относительной массы селезенки и патологической алопеции, выявленной у облученных мышей и мышей-“свидетелей” данной экспериментальной группы, в обеих категориях исследованных животных отмечались изменения кишечника. Представляется необходимым упомянуть об этих признаках, так как кишечник наряду с селезенкой относится к наиболее радиочувствительным органам [12, 13]. Выявлены статистически значимые различия между облученной и контрольной группами животных по показателю, характеризующему изменения кишечника ($p = 3.3 \times 10^{-4}$ по точному критерию Фишера): налет на кишечнике сложной этиологии обнаружен у 10 из 10 облученных животных (100%) и отсутствует у мышей контрольной группы (рис. 5). По данному критерию отмечались и существенные различия между облученными животными и мышами-свидетелями ($p = 0.003$). Хотя в группе мышей-“свидетелей” выявлены особи с рассматриваемыми изменениями (три из 10, или 30%), при таких объемах выборок отличия от контроля не обнаружено ($p = 0.51$).

Таблица 2. Алопеция у мышей трех групп: облученные, “свидетели” и контроль. Процент головы, пострадавший от потери шерсти**Table 2.** Alopecia. The scale of hair loss for the three groups of mice studied: irradiated (3 Gy), bystander (0 Gy), control group (0 Gy). Percentage of head affected by alopecia

Группы животных								
облученные 3 Гр ($n = 10$)			свидетели 0 Гр ($n = 10$)			контроль 0 Гр ($n = 5$)		
номер животного	% головы, пострадавший от алопеции	среднее значение ($M \pm SE$)	номер животного	% головы, пострадавший от алопеции	среднее значение ($M \pm SE$)	номер животного	% головы, пострадавший от алопеции	среднее значение ($M \pm SE$)
O1	33.3	44.970 ± 7.051	M1	33.3	19.620 ± 7.176	K1	3.3	4.620 ± 0.808
O2	33.3		M2	16.6		K2	6.6	
O3	83.3		M3	16.6		K3	6.6	
O4	33.3		M4	16.6		K4	3.3	
O5	50		M5	16.6		K5	3.3	
O6	16.6		M6	50				
O7	33.3		M7	66.6				
O8	83.3		M8	33.3				
O9	33.3		M9	16.6				
O10	50		M10	6.6				

Примечание. Выявлено статистически значимое различие по уровню алопеции между группами “облученные мыши” и “контрольные мыши” ($p = 0.002$ по тесту Манна–Уитни). Между облученными мышами и “свидетелями” также определены существенные различия по рассматриваемому показателю ($p = 0.021$), при этом наблюдается явная тенденция к увеличению рассматриваемого показателя у “мышей-свидетелей” по сравнению с контролем, хотя значимых различий не выявлено ($p = 0.178$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, продемонстрирована реальность индукции “эффекта свидетеля” в необлученном организме в результате его контакта с организмом, подвергшимся радиационному воздействию. Полученные результаты приводят к формулировке нескольких вопросов, ответ на которые приблизит к пониманию механизмов радиационно-индуцированных “байстендерных” эффектов, проявившихся в опыте. “Возможны ли условия, при которых признаки радиационно-индуцированных изменений организма возникнут без облучения?” “Каковы “транспортные” механизмы передачи радиационно-индуцированных изменений от облученных организмов к необлученным?” Для объяснения радиационно-индуцированного “эффекта свидетеля” сегодня предлагается три механизма: 1) непосредственный контакт и передача повреждающих факторов; 2) выделение токсических соединений, которые могут вызывать отдаленные по расстоянию эффекты облученных клеток; 3) действие биофакторов [1].

В настоящее время проблематике “немишен-ных эффектов” посвящен огромный массив публикаций; сам термин возник поздно, на рубеже

XX–XXI веков в результате деятельности общеевропейского проекта “Радинстаб”. По свидетельству К. Мазерсилл и др., к этому моменту следовали периодические повторные открытия радиационного “эффекта свидетеля”, но “тема в определенные периоды появлялась лишь для того, чтобы исчезнуть вновь” [6]. Практически неизвестным за рубежом является тот факт, что важные механизмы действия современных “немишенных эффектов” с точки зрения клеточных и биохимических процессов были показаны в 1960-е годы в экспериментах А.М. Кузина и нашли отражение в его трудах, посвященных действию радиотоксинов (РТ).

Характеризуя этапы развития “типичной формы” лучевой болезни человека, возникающей при дозах тотального облучения 1–10 Гр, А.М. Кузин отмечал, что уже в момент радиационного воздействия во всех тканях экспонированного организма возникают свободные радикалы воды и органических соединений. В присутствии кислорода они дают такие токсические вещества, как перекись водорода, гидроперекиси и пероксиды ненасыщенных жирных кислот, семихиноидные и хиноидные формы полифенолов, токсические

адукаты перекиси водорода с гистидином и другие первично образующиеся РТ ([13], с. 122–124).

Действие радиотоксинов относится к вторичным изменениям, возникающим в результате облучения клеток. Многочисленные эксперименты показали способность первичных радиотоксинов задерживать деление клеток, вызывать их гибель, а также, что важно для обсуждения результатов нашего эксперимента, — *имитировать лучевое поражение у животных* ([12], с. 88). Радиотоксины, образующиеся в облученных растениях, легко экстрагируются, при введении подобных выделенных экстрактов необлученным животным происходит падение веса тела с последующим угнетением роста, резкое уменьшение количества лейкоцитов в первые часы после инъекции, а также изменение веса некоторых внутренних органов ([12], с. 88).

Далее рассмотрим дистанционные эффекты радиации с точки зрения теории радиотоксинов. Как отмечали А.М. Кузин и Л.М. Крюкова, облучение листа растения *Vicia faba* при полной экранировке всего остального растения приводит к угнетению митотического деления в точках роста, причем удаление облученного листа в ближайшие 4 ч после облучения приводило к снятию отмеченного эффекта ([12], с. 19). Установлено, что наряду с угнетением митотического деления происходит нарушение хромосомного аппарата ([12], с. 19). Таким образом, на вопрос о причастности первичных радиотоксинов к абскопальным дистанционным эффектам радиации, упомянутым во вступлении, дается положительный ответ.

В 1997–1998 гг. в работах Б.П. Суринова было показано, что совместное пребывание в клетке облученных и необлученных мышей и крыс приводит к таким проявлениям “эффекта свидетеля” у необлученных животных, как снижение уровня лейкоцитов и ядерных нейтрофилов периферической крови, а также снижение иммунной реактивности. Аналогичные эффекты вызывала подстилка, перенесенная под клетки с необлученными животными из-под клеток с облученными грызунами. Была высказана гипотеза о том, что сигнал лучевого “эффекта свидетеля” (“байстендерный” сигнал) между животными передается за счет летучих соединений, зависящих от пола, — феромонов [20–25].

Авторы трактуют результаты проведенного эксперимента с позиций теории радиотоксинов. Липоперекиси, образующиеся в результате облучения, являются высокотоксичными летучими соединениями. Продукты липоперекисного окисления, появление летучих метаболитов могут стать причиной возникновения молекулярного “байстендерного” сигнала [26, 27].

Необходимо также сказать о серии новейших экспериментов, проводимых группой канадских

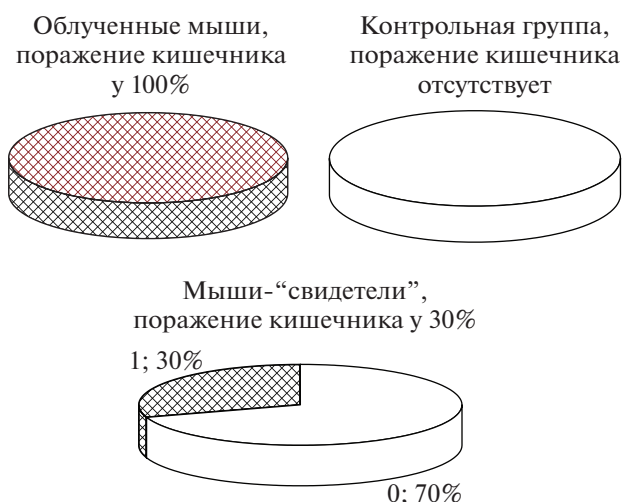


Рис. 5. Наличие (отсутствие) признаков поражения кишечника (налет сложной этиологии) в изучаемых группах мышей: облученные (3 Гр), свидетели (0 Гр) и контроль (0 Гр).

Fig. 5. The presence of signs of bowel damage (plaque of complex etiology) in the groups of mice studied: irradiated (3 Gy), bystander (0 Gy) and control (0 Gy).

исследователей университета г. Макмастера во главе с К. Мазерсилл [28–30]. В качестве объяснения механизмов “эффекта свидетеля” тестируется гипотеза о роли биофотонов ультрафиолетового спектра в передаче “байстендерного” сигнала между организмами, и некоторые положения данной теории уже находят свое подтверждение. Предполагается, что использование указанных принципов квантовой биофизики выведет обсуждение механизма феномена на принципиально новый уровень [28–30].

Как было показано в предшествующих экспериментах Е.А. Нейфаха [31–33], процесс перекисного окисления в организме приводит к хемилюминесценции, появлению ультраслабого потока биофотонов сине-зеленого спектра, что вызвано взаимодействием радикалов. Не исключается роль данных фотонов, наряду с действием метаболитов липоперекисей, в процессе формирования и передачи “байстендерного” сигнала между клетками и организмами при облучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши первые результаты в рамках запланированных исследований, являющихся важной задачей современной радиобиологии, продемонстрировали реальность индукции “эффекта свидетеля” в необлученном организме в результате его контакта с организмом, подвергшимся радиационному воздействию. Показано, что совместное содержание облученных (3 Гр) и необлученных мышей в течение 3 мес. вызвало у необлученных

животных изменения селезенки, кишечника, кожи, подобные радиационно-индуцированным. Патологии, выявленные у облученных мышей, фиксировались у необлученных животных – “свидетелей” в менее выраженной форме.

Феномен “немишенных эффектов” и его механизмы по-прежнему недостаточно изучены. Ежегодно публикуются новые данные о проявлениях “немишенных эффектов”, появляются также принципиально новые подходы к изучению этого явления в связи с прогрессом лабораторной техники и методик. Сделанные в ходе исследования выводы являются предварительными, в дальнейшем предполагается провести тестирование различных гипотез, относящихся к механизмам передачи “байстендерного” сигнала на уровне организма. Актуальность задачи исследования лучевого дистанционного эффекта свидетеля связана с широкой применимостью результатов. “Дистанционно индуцированные эффекты свидетеля”, являющиеся темой настоящего исследования, создают угрозу передачи радиационных повреждений в масштабах популяции, включая человеческую, что требует особого изучения и внимания. Результаты оценки “немишенных эффектов” весьма востребованы в различных областях: в теоретической радиобиологии как одно из основополагающих знаний о воздействии радиации на клетки и организмы, в практической медицине для радиотерапии, а также в радиоэкологии при оценке долгосрочных последствий техногенных катастроф и изменений природной среды. В XXI веке в связи с развитием атомной энергетики государство и общество столкнулись с такими угрозами, как радиационные риски для населения и окружающей среды. Знание о проявлениях “немишенных эффектов” – важнейших звеньях в цепи последствий радиационного воздействия на биологические объекты – поможет выработке подходов к защите населения от негативных факторов, связанных с повышенным радиационным фоном.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта РФФИ 16-04-00963/18. Часть работы выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (тема 0082-2014-0001, № АААА-А17-117040610310-6), за счет субсидии, выделенной ИХФ РАН на выполнение государственного задания, тема 0082-2014-0001 “Изучение принципов структурно-функциональной организации биомолекулярных систем, разработка методов дизайна их физико-химических аналогов и создание на этой основе биологически активных препаратов нового поколения”, № АААА-А17-117040610310-6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mothersill C., Rusin A., Seymour C.* Low doses and non-targeted effects in environmental radiation protection; where are we now and where should we go? // *Environ. Res.* 2017. V. 159. P. 484–490.
2. *Morgan W.F.* Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro // *Radiat. Res.* 2003. V. 159. № 5. P. 567–580.
3. *Лумпл Д.Б.* Немишенные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2007. Т. 47. № 3. С. 262–272. [*Littl D.B.* Nemishennyye effecty ioniziruyushih izlucheniyy: vyvody primenitel'no k nizkodozovym vozdeystviyam // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2007. V. 47. № 3. P. 262–272. (In Russian)]
4. *Mothersill C., Smith R.W., Saroya R. et al.* Irradiation of rainbow trout at early life stages results in legacy effects in adults // *Int. J. Radiat. Biol.* 2010. V. 86. № 10. P. 817–828.
5. *Mothersill C., Smith R., Wang J. et al.* Biological Entanglement—Like Effect after Communication of Fish Prior to X-Ray Exposure // *Dose-Response: Int. J. Janu-ary.* 2018. P. 1–17.
6. *Mothersill C., Rusin A., Fernandez-Palomo C., Seymour C.* History of bystander effects research 1905 – present; what is in a name // *Int. J. Radiat. Biol.* 2018. V. 94. № 8. P. 696–707.
7. *Smith R.W., Moccia R.D.* The Radiation Induced Bystander Effect: Is there Relevance for Aquaculture? // *Ann. Aquatic. Res.* 2016. V. 3. № 3. P. 1026.
8. *Reis P., Lourenço J., Carvalho F.P. et al.* RIBE at an inter-organismic level: A study on genotoxic effects in *Daphnia magna* exposed to waterborne uranium and a uranium mine effluent // *Aquat. Toxicol.* 2018. V. 198. P. 206–214.
9. *Ariyoshi K., Miura T., Kasai K. et al.* Radiation-induced bystander effect in large Japanese field mouse (*Apodemus speciosus*) embryonic cells // *Radiat. Environ. Biophys.* 2018. V. 57. Issue 3. P. 223–231.
10. *Lee M.H., Lee K.M., Kim E.H.* Neighbor effect: penumbra-dose exposed neighbor cells contribute to the enhanced survival of high-dose targeted cells // *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. V. 93. № 11. P. 1227–1238.
11. *Galván I., Bonisoli-Alquati A., Jenkinson S. et al.* Chronic exposure to low-dose radiation at Chernobyl favours adaptation to oxidative stress in birds // *Br. Ecol. Soc. Function. Ecol.* 2014. V. 28. P. 1387–1403.
12. Радиотоксины, их природа и роль в биологическом действии радиации высокой энергии / Ред. А.М. Кузин. М.: Атомиздат, 1966 г. [Radiotoxins, their nature and role in the biological effects of high energy radiation / Ed. A.M. Kuzin. M.: Atomizdat, 1966. (In Russian)]
13. *Кузин А.М., Копылов В.А.* Радиотоксины. М.: Наука, 1983. [*Kuzin A., Kopylov V.* Radiotoxins. M.: Nauka, 1983. (In Russian)]
14. *Тимофеев-Ресовский Н.В., Савич А.В., Шальнов М.И.* Введение в молекулярную радиобиологию. М.: Медицина, 1981. [*Timofeev-Ressovsky N., Savich A., Shalnov M.I.* Introduction to molecular radiobiology. M.: Medicine, 1981. (In Russian)]

- Shalnov M.* Introduction to molecular radiobiology. M.: Medicina, 1981. (In Russian)]
15. Пелевина И.И., Петушкова В.В., Бирюков В.А. и др. Роль “немишенных эффектов” в реакции клеток человека на радиационное воздействие // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 3. С. 261–273. [Pelevina I.I., Petushkova V.V., Biryukov V.A. et al. The “Radiation-Induced Non-Targeted Effects” and their Role in Human Cell Response to Low Radiation Forcing // Radiation biology. Radioecology. 2019. V. 59. № 3. P. 261–273. (In Russian)]
16. Пелевина И.И., Серебряный А.М., Петушкова В.В. и др. Аберрации хромосом лимфоцитов при “немишенном эффекте” как маркер радиационно-индуцированных реакций организма // Сб. тр. конф. “Современные вопросы радиационной генетики”, Дубна: ОИЯИ, 2019. [Pelevina I.I., Serebryanyi A.M., Petushkova V.V. et al. Aberrations of Human Blood Lymphocytes as a Marker of Radiation-Induced Reactions // “Contemporary issues of radiation genetics”, Selected works of the Conference, Dubna, 2019. (In Russian)]
17. Пелевина И.И., Серебряный А.М., Петушкова В.В. и др. Аберрации хромосом лимфоцитов при “немишенном эффекте” как маркер радиационно-индуцированных реакций организма // Сб. тр. конф. ИХФ РАН / Ред. О.Т. Касаикина, И.С. Ионов. М.: РУДН, 2019. [Pelevina I.I., Serebryanyi A.M., Petushkova V.V. et al. Aberrations of Human Blood Lymphocytes as a Marker of Radiation-Induced Reactions // N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Selected works of the annual Conference. M.: RUDN University, 2019. (In Russian)]
18. Суринов Б.П., Духова Н.Н., Исаева В.Г. Свойства летучих соединений, выделяемых облученными ионизирующей радиацией животных и дистанционный “эффект свидетеля” (bystander effect) // Радиация и риск (Бюлл. Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2015. Т. 24. № 3. С. 105–114. [Surinov B.P., Dukhova N.N., Isaeva V.G. Properties of volatile compounds emitted by irradiated animals and radiation-induced inter-organism bystander effects // Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry). 2015. V. 24. № 3. P. 105–114. (In Russian)]
19. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010.
20. Суринов Б.П., Исаева В.Г., Духова Н.Н. Коммуникативное умножение вторичных нарушений показателей крови и иммунитета в группах интактных мышей, опосредованное летучими выделениями облученных особей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44 № 4 С. 387–391. [Surinov B.P., Isaeva V.G., Dukhova N.N. Communicative multiplication of secondary disorders in blood formula and immunity in groups of intact mice caused by volatile compounds excreted by irradiated animals // Radiats. Biol. Radioecol. 2004. V.44. № 4. P. 387–391. (In Russian)]
21. Surinov B.P., Isaeva V.G., Dukhova N.N. Postirradiation volatile secretions of mice: syngeneic and allogeneic immune and behavioral effects // Bull. Exp. Biol. Med. 2004. V. 138. P. 384–386.
22. Суринов Б.П., Исаева В.Г., Токарев О.И. Аллопатическая активность летучих соединений облученных животных // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41. С. 645–649. [Surinov B.P., Isaeva V.G., Tokarev O.I. Allelopathic activity of volatile secretions in irradiated animals // Radiats. Biol. Radioecol. 2001. V. 41. P. 645–649. (In Russian)]
23. Суринов Б.П., Карпова Н.А., Исаева В.Г. Пострадиационная коммуникативная индукция нарушений крови и иммунитета // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1998. № 3. С. 7. [Surinov B.P., Karpova N.A., Isaeva V.G. Postradiacionnaya kommunikativnaya indukcia narusheniy krovi i immuniteta // Patol. Fiziol. Eksperim. Ter. 1998. № 3. P. 7. (In Russian)]
24. Суринов Б.П., Карпова Н.А., Исаева В.Г., Кулиш Ю.С. Пост стрессорные состояния и коммуникативные нарушения иммунитета и крови // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2000. № 4. С. 9–11. [Surinov B.P., Karpova N.A., Isaeva V.G., Kulish I.S. 2000. Post-stress state and communicative alterations of immunity and blood // Patol. Fiziol. Eksperim. Ter. 2000. № 4. P. 9–11. (In Russian)]
25. Суринов Б.П., Исаева В.Г., Карпова Н.А. Контактная передача пострадиационного иммунодефицитного состояния // Иммунология. 1997. № 6. С. 18. [Surinov V.P., Isaeva V.G., Karpova N.A. Natural excretions of mice in the postradiation period and contact induction of immunodeficiency // Immunologiya. 1997. № 6. P. 18. (In Russian)]
26. Нейфах Е.А. Эмбриологический метод исследования перекисного окисления липидов // Симп. Свободно-радикальное перекисное окисление липидов в норме и при патологиях. М., 1976. С. 120. [Neyfakh E.A. The embryological method of investigation for lipoperoxidation // Symp. Free-radical lipid peroxidation in norm and pathology. M., 1976. P. 120. (In Russian)]
27. Нейфах Е.А. Высокочувствительный метод исследования токсичности перекисного окисления // Вopr. мед. химии. 1977. Т. 23. С. 131. [Neyfakh E.A. The high-sensitive method for lipoperoxide toxicity investigation // Voprosy Med. Chem. 1977. V. 23. P. 131. (In Russian)]
28. Mothersill C., Le M., Rusin A., Seymour C. Biophotons in radiobiology: inhibitors, communicators and reactors // Radiat. Prot. Dosim. 2019. V. 183. P. 136–141.
29. Le M., McNeill F.E., Seymour C.B. et al. Modulation of oxidative phosphorylation (OXPHOS) by radiation-induced biophotons // Environ. Res. 2018. V. 163 P. 80–87.
30. Le M., Fernandez-Palomo C., McNeill F.E. et al. Exosomes are released by bystander cells exposed to radiation-induced biophoton signals: Reconciling the mechanisms mediating the bystander effect // PLoSOne. 2017. V. 12. № 3. e 0173685.
31. Нейфах Е.А., Эммануэль Н.М. Возможности хемилюминесцентного метода исследования окисления незаменимых жирных кислот // Симп. Свободно-радикальные процессы в биосистемах. М.: Наука, 1964. Р. 36. [Neyfakh E.A., Emmanuel N.M. Chemiluminescence method's possibilities for investigation of essential fatty acid oxidation. Symp. Free

- radical processes in biosystems. M.: Nauka, 1964. P. 36. (In Russian)]
32. *Нейфакх Е.А.* Исследование механизмов сверхслабой хемилюминесценции // Симп. Сверхслабая люминесценция в биологии. М.: МГУ, 1969. С. 44. [*Neyfakh E.A.* Investigation of mechanisms for ultra-weak chemiluminescence // Symp. Ultra-weak luminescence in biology. M.: MSU, 1969. P. 44. (In Russian)]
33. *Нейфакх Е.А.* Свободно-радикальный механизм сверхслабой хемилюминесценции, сопряженной с перекисным окислением ненасыщенных жирных кислот // Биофизика. 1971. Т. 16. № 3. С. 560. [*Neyfakh E.A.* Free-radical mechanism of ultra-weak chemiluminescence coupled with UFA peroxidation // Biofizika. 1971. V. 16. № 3. P. 560. (In Russian)]

Radiation-induced Inter-organism Bystander Effects. Some Aspects of the Transmission

V. V. Petushkova^{a, #}, I. I. Pelevina^a, I. N. Kogarko^a, E. A. Neyfakh^a, B. S. Kogarko^a, and O. V. Ktitorova^a

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

[#] *E-mail: pele@chph.ras.ru*

The study makes a contribution to our Group integrated project for the research of radiation-induced non-targeted effects. The radiation-induced inter-organism bystander effect is one of the least studied in terms of manifestations and mechanisms phenomena. The international practice of the laboratory works for inter-organism bystander effects was started in fish and other aqua cultures. In our experiment mice where irradiated (exposed to a single 3 Gy γ -ray dose), and then contacted with non-irradiated companions for three months. Our work using female outbred mice shows the changes similar to the radiation –induced pathology in organisms of non-irradiated bystander mice. The changes in behavioral reactions, significant trends towards a reduction of spleen weight, severe alopecia and other signs of abnormalities similar to radiation-induced were registered. Discussions of possible mechanisms of the phenomena refer both to the theory of radio toxicology by A. Kuzin, and to testing of various hypotheses in new research practice of C. Mothersill. The aim of the work is to draw attention to the need of further studies of radiation-induced inter-organism level bystander effects.

Keywords: radiation-induced non-targeted effects, outbred female mice, radiation-induced inter-organism bystander effects, radio toxicology, lipid peroxides, biophotons

МОЛЕКУЛЯРНАЯ РАДИОБИОЛОГИЯ

УДК [57+61]:577.2:575.2: 539.1.047

ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК В РАДИООТВЕТЕ

© 2020 г. Л. В. Шуленина^{1,*}, В. Ф. Михайлов¹, Г. Д. Засухина^{1,2}

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

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

*E-mail: shulenina2010@mail.ru

Поступила в редакцию 25.09.2019 г.

После доработки 25.09.2019 г.

Принята к публикации 20.11.2019 г.

Обзор посвящен различным аспектам исследований функций длинных РНК (днРНК) при радиационном воздействии. Описаны некоторые гипотезы происхождения днРНК, их функции в зависимости от cis- или trans-статуса, взаимосвязь с другими РНК и структурами клеток. Рассмотрена экспрессия ряда днРНК при радиоответе: MALAT1, HOTAIR и др., и их возможная роль при некоторых патологиях человека, что может быть использовано как для прогноза заболевания, так и в качестве мишени для терапии. Собственные данные позволили сравнить и выявить различия в уровнях экспрессии днРНК (GAS5, RoR, MALAT1, NEAT1, HOTAIR) при действии радиации в малых (0.1 Гр) и высоких (5 Гр) дозах при формировании адаптивного ответа в лимфоцитах человека и лимфоидных клетках (линия Jurkat).

Ключевые слова: радиоответ, длинные некодирующие РНК (днРНК), малые дозы радиации, адаптивный ответ

DOI: 10.31857/S0869803120030133

Радиоответ — это комплекс реакций организма на стрессовое воздействие — радиацию. Вовлеченность разных структур зависит от характера, мощности и дозы радиации. Ответ организма определяется прежде всего генетическим статусом, контролирующим степень его чувствительности-резистентности к радиации, а также особенностями его органов, тканей, характеризующихся неодинаковой способностью к реакции на экзогенное воздействие, в том числе зависящих от их физиологического состояния (например, наличие антиоксидантов в окружающей среде).

Влияние радиации на здоровье человека, ее способность вызвать развитие различных патологий, в том числе индуцированный канцерогенез и наследственные изменения, особенности облучения за счет природного, техногенного, искусственного фона в зависимости от географического положения описаны многими исследователями и обобщены в ряде монографий [1]. Вместе с тем спектр вовлеченности различных систем организма в процессы радиоответа по мере изучения расширяется. Так, показан ответ позвоночных на стрессовые воздействия (в том числе радиацию), который заключается в изменении выработки глюкокортикоидов (кортизол у людей, кортикостерон у мышей), при этом показаны различия в уровнях гормонов в зависимости от дозы радиации [2].

Обнаружен также ответ мозговых структур на воздействие радиации в малых дозах — изменения на молекулярном уровне, связанные с когнитивными функциями [3]. Возможно, с этим связан риск развития депрессий при длительном облучении [4].

Молекулярные механизмы ответа различных структур на воздействие радиации в широком диапазоне доз рассмотрены во многих обзорах, в которых описаны изменения экспрессии генов, их регуляторов и т.п. [5, 6]. В этих работах акцент сделан на возможности использования эпигенетических показателей (микроРНК, днРНК, метилирование, изменение структуры хроматина) как биомаркеров разных патологий, а также для прогноза заболеваний и ответа на различные виды терапии.

Одним из интенсивно изучаемых клеточных процессов — ответа на радиационное воздействие, являются репарация индуцированных повреждений ДНК и роль генов и их регуляторов в реализации различных путей восстановления клеточного гомеостаза. Основным типом индуцированных радиацией повреждений ДНК, приводящих к клеточной гибели, являются двунитевые разрывы ДНК, репарация которых активируется цитоплазматическими сигнальными путями, а их каскад функционирует и в опухолевых клетках. Так, ген *p53* принимает участие в NHEJ-механиз-

ме (негомологичное воссоединение концов), тогда как другой путь репарации — HDR (гомологичная рекомбинация) активируется BRCA1-зависимым сигнальным путем [7]. Ингибирование активности рецепторов эпидермального фактора роста приводит к блокировке этих путей активации репарации, увеличению радиочувствительности опухолевых клеток и способствует повышению эффективности лучевой терапии [8]. Экспрессия днРНК также модулирует активность NHEJ- и HDR-репарационных процессов в клетках с индуцированными разрывами ДНК [9].

В литературе представлены работы, свидетельствующие о влиянии на экспрессию днРНК ионизирующей радиации в различных дозах. Это выявлено в экспериментах как с использованием перевиваемых культур клеток, так и лабораторных животных. Значительные изменения в экспрессии днРНК наблюдали в разные временные интервалы после облучения мышей [10]. Учитывая важное значение днРНК в жизнедеятельности клеток, необходима оценка их роли в формировании последствий радиационного воздействия.

В представленной работе акцент сделан в основном на данные, демонстрирующие возможность через изменения содержания днРНК в клетках оценивать радиоответ и влиять на последствия радиационного воздействия.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЛИННЫХ РНК (днРНК) И ИХ ФУНКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ *cys*- И *trans*-СТАТУСА

Длинные некодирующие РНК (днРНК) можно определить как транскрипты, состоящие более чем из 200 нуклеотидов, которые не транслируются в протеины. Они включают гетерогенный класс внутригенных транскриптов, энхансерных РНК, сенсорных и антисенсорных транскриптов, которые частично покрывают другие гены [11]. Их функции зависят от вида тканей, типа клеток, субклеточных структур. Длинные РНК выполняют различные функции, включая транскрипционную регуляцию в *cys* и *trans*-положениях, организацию доменов, регуляцию РНК-молекул. Вместе с тем некоторые днРНК могут кодировать небольшие протеины. По разным оценкам у человека имеется от 20000 до 100000 днРНК, однако функции большинства из них нуждаются в изучении [12].

ДнРНК инициируют активность энхансеров или промоторов. Показано, что модуляция экспрессии для ряда днРНК осуществляется посредством взаимодействия целого комплекса соединений, таких как ДНК-элементы, РНК и энхансеры, активирующие промотор гена, кодирующего исследуемую днРНК [13]. Тем не менее, даже если небольшой процент днРНК является функцио-

нальным, они охватывают, возможно, тысячи сайтов и оказывают влияние на различные клеточные процессы. Однако до последнего времени остается неясным, являются ли днРНК с невыясненными в настоящее время функциями “транскрипционным шумом” или они представляют собой функционально организованные биомолекулы.

ДнРНК можно классифицировать по их действию, что зависит от *cys*-положения, которое локально оказывает влияние на экспрессию или хроматиновый статус генов, или имеет место *trans*-регуляция, при которой также выполняется определенный порядок функций и действие происходит не локально [14, 15]. Предполагаются три возможных механизма, посредством которых днРНК локально регулирует экспрессию хроматина или генов: 1) сам транскрипт днРНК регулирует экспрессию соседних генов, комплектуя регуляторные факторы и модулируя их функции, 2) процесс транскрипции или сплайсинга днРНК сопоставляется с ген-регуляторной функцией, которая не зависит от РНК-транскрипта, 3) регулирование в *cys*-статусе зависит от ДНК-элементов с днРНК-промотором или локусом и не зависит от кодирующей РНК или ее продукта. NOTAIR — первая описанная днРНК, регулирующая экспрессию генов в *trans*-статусе (приблизительно 2.2 кб, экспрессируется с HOXC-локуса), после которой были обнаружены другие днРНК — EPS [16]. Некоторые днРНК, оказывая влияние на ядерную архитектуру, обладают способностью организации РНК-процессинга и других этапов экспрессии генов и их регуляции. Роль днРНК была доказана при изучении ассоциации с транскрибируемыми генами [17, 18]. Другой днРНК является NEAT1, которая экспрессируется как и MALAT1 в смежном генном локусе, взаимодействуя с несколькими протеинами, поддерживая ядерные домены [19]. ДнРНК в *trans*-статусе функционирует, модулируя активность или избыток РНК или протеинов, с которыми они связаны. ДнРНК — NORAD, активируемая ДНК-повреждениями, функционирует как молекулярная ловушка для РНК-связанных протеинов: PUMILIO 1 и 2 [20]. NORAD собирает комплекс топоизомераз, которые в определенной степени обеспечивают геномную стабильность [21]. NORAD взаимодействует с протеинами, которые контролируют ДНК-репликацию и репарацию. NORAD взаимодействует с RBMX, компонентом ответа на повреждения ДНК и содержит RBMX — связывающий сайт в транскриптом. Эти функции осуществляет 31 NORAD — взаимодействующие протеины, при этом 29 локализованы в ядре, нуклеоплазме и хроматине, тогда как два локализованы только в цитоплазме. По мнению авторов этих работ, NORAD экспрессируется в клетках разного типа, модулирует активность систем,

обеспечивающих стабильность генома, регулируя ответ клетки на повреждения ДНК.

Показано, что только некоторые днРНК принимают участие в сборке группы протеинов: XIST, NEAT1, MALAT1, HOTAIR. Для других эта функция не доказана. Вместе с тем остается неясным, осуществляет ли свою функцию днРНК, действуя локально в регуляции генной экспрессии в *cis*-статусе, или она остается на месте транскрипции и выполняет свою функцию в *trans*-статусе.

НЕКОТОРЫЕ ГИПОТЕЗЫ ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ЭВОЛЮЦИИ днРНК

Было показано, что значительную часть днРНК составляют транспозоны (TE — *transposable elements*), при этом в структуре существуют межвидовые различия типов TE. Кроме того, TE могут быть источником микроРНК, число которых в геноме человека превышает 2000 [22], при этом многие РНК полностью состоят из последовательностей TE [23]. Авторы рассматривают три возможных сценария происхождения и эволюции днРНК: 1) распад протеин-кодирующих последовательностей, 2) дупликация других днРНК, 3) эволюция *de novo* из последовательностей, выделенных из TE. Гипотеза появления днРНК из кодирующих экзонов предполагает, что “мусорная” ДНК, состоящая из материала транскрибируемых последовательностей, включает интроны и другие модули, из которых и может собираться днРНК. Гипотеза дупликации других днРНК объясняет этот факт ролью генной дупликации в происхождении днРНК или быстрой элиминацией их после дупликации. Наконец, согласно третьей гипотезе днРНК возникает “*de novo*”, когда появляются нефункциональные последовательности на уровне организма (например, паразитические генетические элементы такие, как TE и эндогенные вирусы). Таким образом, TE рассматриваются как драйверы в эволюции днРНК и их биогенезе. Быстрое появление днРНК из TE-последовательностей и их инкорпорация в регуляторную сеть могут служить объяснением не только их функциональной активности, но и возможной необходимостью в эмбриональном развитии. RIDL-гипотеза, которая объединяет функциональные домены и TE, объясняет, что TE действуют как РНК-домены, являясь существенными для функционирования днРНК [24].

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОФИЛЕЙ днРНК ПОСЛЕ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В настоящее время имеется достаточно доказательств, что экспрессия днРНК изменяется в клетках в ответ на действие ионизирующего излу-

чения. Огромное значение придается микроРНК и днРНК как регуляторам активности генов, определяющих ответ клеток и тканей на действие радиации (рис. 1). Участие днРНК в экспрессии генов может осуществляться через взаимодействие с различными хроматиновыми комплексами, что может приводить к модуляции состояния хроматина и изменению эпигенетического ландшафта. ДнРНК способны регулировать на посттранскрипционном уровне экспрессию генов при взаимодействии с комплементарными участками микроРНК и мРНК генов — мишеней и в качестве энхансеров и суперэнхансеров способны активировать промоторы генов-мишеней. Кроме этого, днРНК, взаимодействуя с транскрипционными факторами, являющимися их мишенями, влияют на экспрессию этих генов. Регуляторные РНК модулируют такие реакции клеток на радиационное воздействие, как оксидативный стресс, репарацию повреждений ДНК, апоптоз, воспалительные процессы др. В опытах *in vitro* с применением трансфекции различными авторами обнаружено, что некоторые днРНК могут влиять на радиочувствительность и радиорезистентность различных видов раковых клеток (табл. 1), запуская процессы пролиферации или апоптоза, и это в свою очередь делает днРНК весьма привлекательными мишенями в лечении рака.

Так, например, несмотря на достижения в новых терапевтических подходах к лечению глиобластомы, средняя выживаемость пациентов остается низкой. Следовательно, можно сказать, что существует необходимость в определении механизмов, играющих роль в выживаемости пациента. Авторами [25] были проанализированы экспрессия и функции днРНК TALNEC2. TALNEC2 была локализована в цитозоле, ее экспрессия является E2F1-регулируемой и зависимой от стадии клеточного цикла. TALNEC2 высоко экспрессировалась в образцах ткани опухолей больных глиобластомой с плохим прогнозом, а также в стволовых клетках глиомы. Инактивация днРНК TALNEC2 приводила к ингибированию пролиферации клеток, остановке клеток в фазе G_1/S , повышала чувствительность стволовых клеток глиомы к облучению и увеличивала выживаемость мышей, несущих ксенотрансплантаты, полученные из этих клеток. Используя анализ массива микроРНК, авторы этой работы идентифицировали в трансфицированных клетках специфические микроРНК, которые были связаны с изменением клеточного цикла, пролиферацией и мезенхимальной трансформацией. Две из ингибированных микроРНК (miR-21 и miR-191) влияли на некоторые эффекты днРНК TALNEC2 при трансформации клеток. Таким образом, авторы идентифицировали E2F1-регулируемую днРНК, которая высоко экспрессируется в глиобластоме и в опухолях от пациентов с плохим прогнозом.

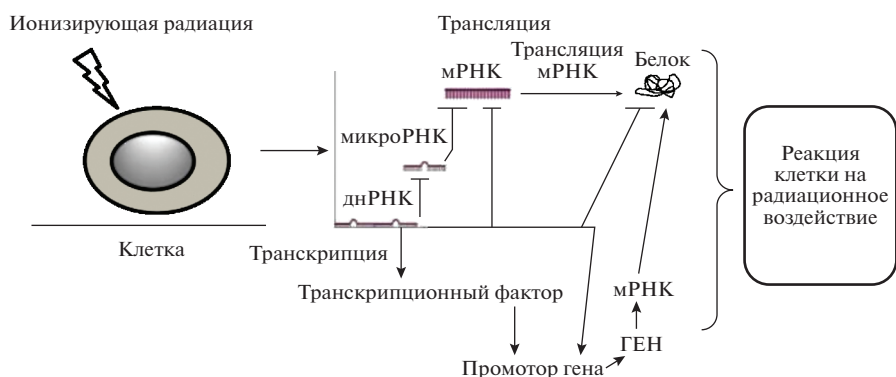


Рис. 1. Участие днРНК в изменении экспрессии генов под влиянием ионизирующей радиации.

Fig. 1. The participation of lncRNA in changes in gene expression under the influence of ionizing radiation.

Экспрессия днРНК TALNEC2 связана с повышенным онкогенным потенциалом стволовых клеток глиомы и их устойчивостью к радиации. Таким образом, днРНК TALNEC2 может служить показателем прогноза болезни и являться мишенью для терапии глиобластомы.

Радиорезистентность опухолевых клеток остается значительным препятствием при лечении рака предстательной железы. В работе [26] клетки предстательной железы (DU145-IRR) после фракционного облучения в дозах по 2 Гр в течение 5 дней приобретали агрессивный фенотип с повышенной клоногенной выживаемостью, высоким онкогенным потенциалом. Профилирование транскриптома в клетках DU145-IRR позволило выявить днРНК UCA1, содержание которой было значительно выше в клетках DU145-IRR по сравнению с контрольными клетками. Нокдаун днРНК UCA1 полностью изменял агрессивный фенотип, значительно увеличивал чувствительность к ионизирующему излучению, ингибировал рост клеток, вызывал остановку клеточного

цикла при переходе G_2/M и уменьшал активацию Akt-пути. Уровень экспрессии днРНК UCA1 имел прогностическую значимость, поскольку была установлена связь с продолжительностью жизни пациентов.

ДнРНК MALAT1 выполняет онкогенную функцию при некоторых раковых заболеваниях, включая рак шейки матки. В исследовании авторов [27] была показана роль днРНК MALAT1 в радиочувствительности клеток рака шейки матки, вызванной вирусом папилломы человека (HR-HPV). При изучении образцов ткани 50 случаев рака шейки матки и 25 здоровых людей авторами обнаружена связь высокого уровня экспрессии днРНК MALAT1 с радиорезистентностью опухолей. Было подтверждено, что miR-145 и днРНК MALAT1 находятся в одном и том же комплексе Ago2 и между ними наблюдается взаимная репрессия.

Лучевая терапия занимает важное место в лечении рака ободочной и прямой кишки (CRC). Тем не менее радиорезистентность по-прежнему

Таблица 1. Влияние нокдауна гиперэкспрессированных днРНК в различных клеточных линиях рака человека на их радиочувствительность

Table 1. The effect of knockdown of overexpressed lncRNA in various human cancer cell lines on their radiosensitivity

Типы днРНК	Тип клеток	Доза облучения, Гр	Радиоответ (радиочувствительность)	Ссылка
TALNEC2	Стволовые клетки глиомы (glioma stem cells GSC: HF2355 GSC, HF2414 GSC)	3	↑	[25]
UCA1	Клеточная линия рака предстательной железы Da145-IRR PCa	6	↑	[26]
MALAT1	Клетки рака шейки матки (Hela ассоциированные с вирусом папилломы человека 18-го генотипа и CaSki, ассоциированные с вирусом папилломы человека 16-го генотипа)	8	↑	[27]
HOTAIR	Клетки колоректального рака CCL244	6	↑	[28]

является серьезным препятствием в локальном контроле CRC. Было обнаружено, что сверхэкспрессия днРНК HOTAIR коррелировала с онкогенезом и плохим прогнозом при некоторых типах рака. В исследовании [28] авторами были проанализированы уровни экспрессии днРНК HOTAIR у 53 пациентов с CRC в опухоли и прилегающей нормальной ткани с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Нокдаун днРНК HOTAIR с помощью РНК-интерференции был выполнен для изучения его роли в пролиферации, миграции, инвазии, апоптозе и радиочувствительности клеток. У пациентов с CRC отмечена более высокая экспрессия днРНК HOTAIR в опухолевых тканях по сравнению с соседними нормальными тканями. Нокдаун днРНК HOTAIR *in vitro* приводил к уменьшению пролиферации, миграции и инвазивности, одновременно усиливая апоптоз и радиочувствительность клеток CRC. Эти результаты показали, что днРНК HOTAIR тесно связана с инвазией опухоли и радиочувствительностью, что указывает на ее потенциальную роль в диагностике и терапии CRC.

НЕКОТОРЫЕ ФУНКЦИИ днРНК

Длинные некодирующие РНК (днРНК) представляют собой молекулы РНК, транскрибируемые РНК-полимеразой II, которые не кодируют белки и имеют длину более 200 нуклеотидов [29]. Они играют важную роль во многих связанных с раком биологических процессах, начиная от регуляции клеточной пролиферации и заканчивая метастазированием [30], и являются специфичными для определенных видов тканей [31]. Функции днРНК определяются их субклеточной локализацией, многие из них могут модулировать экспрессию генов, привлекая хроматин-модифицирующие белки к специфическим сайтам в геноме [32], некоторые опосредуют свое действие через взаимодействия днРНК-микроРНК /ДНК, либо через белок-днРНК [33]. Так, например, днРНК NEAT1 формирует ядерные параспеклы (paraspeckles), осуществляющие секвестрацию гиперрепрессированных РНК и удержания их в ядре, тем самым предотвращая экспорт беспорядочно отредактированной мРНК в цитоплазму и ее дальнейшую трансляцию. Gas5 представляет собой днРНК, которая сплайсируется, полиаденилируется и проявляет свою биологическую активность через интроны, кодирующие 10 малых ядрышковых РНК, участвующих в биосинтезе рибосомальной РНК. Местоположение днРНК RoR в геноме является сайтом связывания для транскрипционных факторов плюрипотентности (TFs), таких как Oct4, Sox2 и Nanog, отвечающих за самообновление и дифференцировку эмбриональных стволовых клеток. HOTAIR, связываясь сво-

им 5'-концом с PRC2 и 3'-концом с LSD1 и образуя мостик, координирует их работу и направляет к генам-мишеням для последующего метилирования гистона H3 по остатку лизина в 27-м положении и деметилирования гистона H3 по остатку лизина в 4-м положении соответственно. Показано, что днРНК MALAT1 косвенно контролирует альтернативный сплайсинг, изменяя распределение регуляторов сплайсинга в ядерных спеклах. Также она может функционировать как молекулярный каркас для взаимодействия между неметилированным Pc2, фактором транскрипции E2F, гистонами и комплексом транскрипционных коактиваторов [34]. Кроме этого, MALAT1 может снимать ингибирующее действие микроРНК на мРНК, вступая с микроРНК в реципрокные взаимодействия.

СРАВНЕНИЕ ПРОФИЛЕЙ днРНК В НОРМАЛЬНЫХ (ЛИМФОЦИТЫ) И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ (Jurkat) КЛЕТКАХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ РАДИАЦИИ В МАЛЫХ (0.1 Гр) И БОЛЬШИХ (5 Гр) ДОЗАХ (АДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ)

ДнРНК, участвуя в регуляции генных сетей, контролирует функционирование различных клеточных систем, с которыми они взаимосвязаны и взаимозависимы. По этой причине активность днРНК может служить показателем нарушения функционирования определенных систем при экзогенных воздействиях, в том числе радиации. Данные о влиянии облучения в малых дозах на показатели здоровья человека имеют дискуссионный характер. С одной стороны, известен эффект гормезиса, который выражается в том, что радиация в малых дозах стимулирует иммунитет, снижает апоптоз [35, 36], способствует увеличению продолжительности жизни, например, у дрозофилы [37]. С другой стороны – влияние ионизирующих излучений в малых дозах часто рассматривается как неблагоприятный фактор, учитывая увеличение случаев медицинских обследований, связанных с облучением, технологические воздействия и т.п. Так, в США 29 000 раков связывают с широким применением компьютерной томографии, учитывая частую повторяемость этой процедуры [38].

Одним из подходов для оценки влияния радиации в малых дозах (0.1 Гр) может служить метилированный ТЕ (транспозон или ретротранспозон), который сохраняется достаточно долго – до 7 мес. [39]. Автор полагает, что статус метилирования ТЕ в клетках периферической крови может указывать на влияние радиации и потенциально может использоваться для целей биодозиметрии. Показано, что эпигенетические эффекты, вызываемые в том числе и облучением в малых дозах, включают изменение функций ДНК и гистон-

Таблица 2. Различия в профилях экспрессии днРНК в клетках Jurkat и нормальных лимфоцитах через 4 и 20 ч после действия радиации в дозах 0.1 и 5 Гр (адаптивный ответ)**Table 2.** Differences in the profiles of lncRNA expression in Jurkat cells and normal lymphocytes 4 and 20 hours after exposure to radiation at doses of 0.1 and 5 Gy (adaptive response)

Показатель	Нормальные лимфоциты			Клетки линии Jurkat		
	контроль	5 Гр через 20 ч	0.1 Гр через 4 ч + + 5 Гр через 20 ч	контроль	5 Гр через 20 ч	0.1 Гр через 4 ч + + 5 Гр через 20 ч
Gas5	1.0 (0.87–1.51)	1.0 (0.7–1.07)	0.75 (0.75–0.87)	1.02 (0.65–1.51)	0.75 (0.75–1.00)	1.33 (0.87–1.44)
RoR	1.0 (0.87–1.23)	1.75* (1.41–2.31)	1.51* (1.41–1.74)	1.02 (0.78–1.36)	0.96 (0.9–1.03)	1.27 (0.96–1.36)
MALAT1	1.00 (0.96–1.07)	1.41* (1.23–1.62)	0.75 (0.65–1.62)	0.93 (0.81–1.07)	1.07 (0.87–1.74)	1.34 (1.07–1.74)
NEAT1	1.00 (0.87–1.00)	1.62* (1.51–2.46)	1.0** (0.65–1.07)	0.90 (0.73–1.11)	1.74* (1.27–2.73)	0.84** (0.68–1.36)
HOTAIR	н.о.	н.о.	н.о.	1.02 (0.65–1.51)	0.86 (0.61–1.14)	0.87 (0.81–1.23)

Примечание. Данные представлены в виде медиан и квартилей (в скобках). Значения медианы в контрольной группе условно приняты за 1; н.о. — показатель не определялся.

* Различия между контролем и облученными клетками статистически значимы ($p \leq 0.05$); ** различия между группами “5 Гр через 20 ч” и “0.1 Гр через 4 ч + 5 Гр через 20 ч” статистически значимы ($p \leq 0.05$).

вых метилтрансфераз, уровней метилирования ДНК, ДНК-повреждений, затрагивают их репарацию и пролиферацию клеток.

Нами для исследований была выбрана модель лимфоцитов крови человека и клетки Т-лимфоидной линии (Jurkat), имеющих общее происхождение. Лимфоциты и клетки Jurkat значительно различались по показателям выживаемости при адаптивном ответе. Предварительное воздействие радиации в малой дозе (0.1 Гр) с последующим (через 4 ч) облучением в большой дозе (5 Гр) приводило к выраженному адаптивному ответу в лимфоцитах (повышение выживаемости) и его отсутствию в злокачественных клетках. Были обнаружены различия в уровнях днРНК в обеих клеточных системах (метод ПЦР в реальном времени) (табл. 2). Кроме того, дисбаланс в уровне экспрессии наблюдали соответственно в отношении генов, контролирующих процессы радиоответа [6]. Анализ экспрессии днРНК в лимфоцитах и клетках линии Jurkat через 20 ч после действия радиации (0.1 Гр и через 4 ч — 5 Гр) показал: 1) дифференциацию в уровнях экспрессии днРНК в лимфоцитах и клетках Jurkat; 2) в лимфоцитах, характеризующихся формированием адаптивного ответа, изменение экспрессии было отмечено для днРНК ROR, MALAT1, NEAT1, тогда как в клетках Jurkat только для NEAT1; 3) выраженные различия в индуцированном изменении экспрессии NEAT1 были выявлены при облучении в дозе 5 Гр: в клетках Jurkat этот показатель был выше, чем в лимфоцитах; 4) различия по показателям

экспрессии днРНК GAS5 между исследованными типами клеток не обнаружено.

Из наших исследований следует, что некоторые микроРНК также вовлечены в процесс формирования адаптивного ответа [5]. Естественно, микроРНК и днРНК взаимодействуют друг с другом как в здоровом организме, так и при разных патологиях: раке разных локализаций, кардиоваскулярных заболеваниях, нейродегенеративных заболеваниях и др. [40]. Полагают, что днРНК связывает, подобно губке, разные микроРНК, что ингибирует функциональную активность микроРНК [41]. ДнРНК, влияя на различные клеточные функции, может увеличивать сигналинг повреждений ДНК [42]. К таким днРНК относится DINO (damage induced noncoding), которые зависят от экспрессии p53. DINO связана с протеином p53 и способствует его стабилизации. Следовательно, эта днРНК создает обратную часть петли с родственным транскрипционным фактором для усиления клеточных сигнальных путей.

Чувствительность к радиации обусловлена большим числом факторов, главным из которых являются индивидуальные особенности организма. Чувствительность может также зависеть от взаимодействия между клеточной эпигеномикой и метаболизмом: не исключено, что более высокая чувствительность к радиации связана, например, с балансом между 5-аденозилметилотин-5-аденозилгомоцистеином, с одной стороны, и ДНК-метилтрансферазами — с другой [43]. Большой вклад в радиоответ вносят ТЕ, составляющие

около 50% генома млекопитающих. Способность к метилированию у ТЕ огромная, в 10 раз больше, чем у протеин-кодирующих генов [44]. Метилированные ТЕ блокируют транскрипцию, изменяя структуру хроматина. Ионизирующая радиация влияет на глобальное метилирование ДНК, в том числе метилирование ТЕ, которое зависит от эволюционно сложившегося возраста промотора ТЕ и типа облученных клеток [45]. Было показано, что даже доза в 0.1 Гр приводит к изменениям в ДНК — метилированию ТЕ. Выраженная дифференциация в метилировании существует между нормальными и раковыми клетками, а ускоренная пролиферация последних требует более высокого уровня метионина для поддержания их функционирования, что делает опухолевые клетки высокочувствительными к ограничению метионина [46]. Таким образом, отсутствие метионина в комбинации с радиотерапией может быть определенным подходом к лечению рака.

Все изложенные данные указывают на вовлеченность многих систем, в том числе днРНК, и особенностей метаболизма в формирование чувствительности/резистентности нормальных и опухолевых клеток к радиации, в том числе в малых дозах [44].

ДНРНК КАК БИОМАРКЕРЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Результаты оценки роли некодирующих РНК в физиологических и патологических процессах позволили сформировать новое направление, связанное с использованием микро- и днРНК как биомаркеров различных патологий человека и, в дальнейшем, возможного использования их в качестве мишеней для терапии.

ДнРНК являются полифункциональными. ДнРНК чаще всего бывает стабильной, она обычно транскрибируется ДНК-полимеразой II [47]. К настоящему времени идентифицировано более 96000 днРНК, но только малая часть функционально охарактеризована, а именно — в регуляции экспрессии генов на эпигенетическом, транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, взаимодействии с хроматином, функциональными протеинами и различными видами РНК, а также их роли в различных патологических процессах.

Роль днРНК в изменении клеточной пролиферации является одним из главных свойств злокачественных клеток. ДнРНК влияет на активность генов через *сус*-регуляцию. Показано, что днРНК включаются в регуляцию клеточного цикла [48]. Так, днРНК *HOTAIR* регулирует экспрессию таких регуляторов клеточного цикла, как циклин D1, E, CDK2, CDK4, а *MALAT1* регулирует клеточный цикл путем взаимодействия с *hnRNPC* и

влияет на клеточные регуляторы (циклин A2, B1). Важно отметить, что, например, в процесс гемопоэза наблюдалась вовлеченность разных днРНК. Так, повышенная экспрессия *HOTAIR* M1 обнаруживалась при миелоидной лейкемии в течение гранулоцитарной дифференциации. Другая днРНК *NEAT1* высоко экспрессировалась в APL клетках, тогда как повышенная экспрессия днРНК *P53int1* была отмечена в недифференцированных миелоидных клетках лейкемии и пониженная — в период дифференциации предшественников в моноциты и макрофаги. Высокий уровень экспрессии днРНК *MALAT1* ассоциирован с плохим прогнозом и метастазированием при раке легких и других опухолях [49].

В последнее время наблюдается тенденция к оценке функциональной роли отдельных днРНК в патологиях человека, в частности, при канцерогенезе. Выявлено, что большинство опухолевых клеток характеризуется повышенной экспрессией днРНК *NEAT1*, однако при лейкемии и множественных миеломах этот показатель был понижен [50]. Авторы подчеркивают, что такие различия указывают на неодинаковую роль *NEAT1* в солидных опухолях и при гематологическом онкогенезе. Роль днРНК *NEAT1* в регуляции апоптоза, клеточной пролиферации, инвазии и метастазировании в ряде опухолей указывает на то, что повышение уровня экспрессии этой днРНК может быть ассоциировано с выживанием пациента и служить как биомаркер прогноза заболевания.

В линии клеток рака легких была показана взаимосвязь *NEAT1*/has с микроРНК-98-5p/*MARK-6*, влияющих на клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию [51]. В этой работе представлен спектр участия днРНК *NEAT1* в развитии злокачественных опухолей различной локализации, а также показано взаимодействие *NEAT1* с различными микроРНК и сигнальными путями. Анализ уровней экспрессии выявил постоянную активацию днРНК *NEAT1* в клеточных линиях различного происхождения (рак яичников, желудка, предстательной железы, почки и т.п.).

Интересно, что в большинстве случаев была установлена связь днРНК *NEAT1* с рядом генов и микроРНК. Однако, например, при раке предстательной железы взаимосвязь (прямая или не прямая) была установлена только с микроРНК-214-3p и сигнальным *wnt/β-катенином*. Кроме того, *NEAT1* оказывает влияние на *MARK-6* экспрессию. Мутации *NEAT1* (в области промотора) определялись при раке груди и почки, что было ассоциировано с изменениями свойств протеинов и профиля экспрессии [52].

Авторы [52] указывают на роль *NEAT1* в развитии резистентности к химиотерапии, росту опухолей, метастазированию. Важнейший вывод ряда исследователей заключается в том, что опреде-

ление уровней экспрессии днРНК в сыворотке раковых пациентов может заменить инвазивную биопсию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулы РНК играют важнейшую роль в передаче генетической информации от ДНК к протеинам [53]. Известен ряд различных РНК, осуществляющих определенные функции: мРНК, рибосомальная РНК, транспортная РНК, принимающие участие в РНК-сплайсинге, РНК-стабильности, синтезе протеинов; малые ядерные РНК, микроРНК, митохондриальная РНК. Функция малых РНК, включающая эпигенетическую регуляцию, может предохранять геном от активации транспозонов. Регуляторную или эпигенетическую функцию выполняют днРНК, которые могут выполнять роль супрессоров опухолей или обладать онкогенными функциями [54]. Вместе с тем днРНК по некоторым показателям сходна с мРНК. Большая часть днРНК-генов подвержена той же самой гистоновой модернизации, как протеин-кодирующие гены, синтезируются той же самой РНК-полимеразой II, полиаденилизируются. ДнРНК включаются во все аспекты регуляции генов, импринтинг, эпигенетическую регуляцию, транскрипцию, сплайсинг и трансляцию, участвуя в пролиферации, клеточном цикле, апоптозе, дифференциации и поддержании плюрипотентности.

При этом в последнее время выявлена необычная группа РНК, которая может играть кодирующую и некодирующую роль [55]. К этой группе относятся белок-кодирующие РНК, выполняющие регуляторные функции независимо от кодируемого ими белка, участвуя в транскрипции, трансляции, а также в определении места внутриклеточной локализации белков. По этой причине кодирующие белок мРНК в определенной степени можно рассматривать как бифункциональные [56].

Из изложенного следует, что днРНК осуществляет огромное число функций, влияя на различные клеточные процессы, изменения которых могут сопровождаться патологией. С этой точки зрения днРНК могут служить как прогностическим биомаркером таких заболеваний, как злокачественные новообразования, сердечно-сосудистая патология и др., так и мишенью для терапии.

Нашими исследованиями были показаны различия по критерию уровней экспрессии ряда днРНК в нормальных и опухолевых клетках при радиоответе в условиях воздействия радиации в малых дозах и при формировании адаптивного ответа, а также при облучении в высоких дозах [6]. Однако основные достижения в области днРНК и их роли в жизнедеятельности клеток впереди, по-

скольку в настоящее время изучены некоторые функции только у десятков (из многих тысяч) днРНК.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках госзадания № 0112-2019-0002 и при поддержке программы развития ядерной медицины “АО Наука и инновации” ГК Росатом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильин Л.А., Коренков И.П., Наркевич Б.Я. Радиационная гигиена. М.: GEOTAR-Media, 2017. 411 с. [Il'in L.A., Korenkov I.P., Narkevich B.Ya. Radiacionnaya gigiena. M.: GEOTAR-Media, 2017. 411 s. (In Russian)]
2. Nenoï M., Wang B., Vares Y. In vivo radioadaptive response to low-dose radiation exposure involves molecular networks // *Radiat. Res.* 2009. V. 171. № 1. P. 53–65. <https://doi.org/10.1667/RR1389.1>
3. Lowe X., Bhallacharya, Marchetti F. et al. Early brain response to low-dose radiation exposure involves molecular networks // *Radiat. Res.* 2009. V. 171. № 1. P. 53–65. <https://doi.org/10.1667/RR1389.1>
4. Yen P., Lin I., Chang W. et al. Risk factor of depression after prolonged low-dose rate environmental radiation exposure // *Int. J. Radiat. Biol.* 2014. V. 90. № 10. P. 859–866. <https://doi.org/10.3109/09553002.2014.916830>
5. Засухина Г.Д., Михайлов В.Ф., Шуленина Л.В. и др. Роль некодирующих РНК в клетках человека после воздействия ионизирующей радиации // *Цитология.* 2017. Т. 59. № 9. С. 563–573. [Zasukhina G.D., Mikhailov V.F., Shulenina L.V. et al. Role of non-coding RNA in human cells after radiation exposure // *Cell and Tissue Biology.* 2017. V. 59. № 9. P. 563–573. (In Russian)]
6. Михайлов В.Ф., Шуленина Л.В., Раева Н.Ф. и др. Влияние малых доз ионизирующей радиации на экспрессию генов и некодирующих РНК в нормальных и злокачественных клетках человека // *Цитология.* 2019. Т. 61. № 6. С. 427–438. [Mikhailov V.F., Shulenina L.V., Raeva N.F. et al. The effect of low doses of ionizing radiation on the expression of genes and noncoding RNA in normal and malignant human cells *Cell and Tissue Biology* // *Cytology.* 2019. V. 61. № 6. P. 427–438. (In Russian)]
7. Bartova E., Legartova S., Dunder M. et al. A role of the 53bp1 protein in genome protection: structural and functional characteristics of 53BP1-dependent DNA repair // *Aging-US.* 2019. V. 181. № 1. P. 1–8. <https://doi.org/10.1667/RR13572.1>
8. Joulany M. Targeting DNA double-strand break repair pathways to improve radiotherapy response // *Genes.* 2019. V. 10. № 1. pii: E25. <https://doi.org/10.3390/genes10010025>
9. Thapar R. Regulation of DNA Double-Strand Break Repair by Non-Coding RNAs // *Molecules.* 2018. V. 23. P. 2789. <https://doi.org/10.3390/molecules23112789>
10. Aryankalayil M.J., Chopra S., Levin J. et al. Radiation-Induced Long Noncoding RNAs in a Mouse Model after Whole-Body Irradiation // *Radiat. Res.* 2018.

- V. 189. № 3. P. 251–263.
<https://doi.org/10.1667/RR14891.1>
11. *Derrien T., Johnson R., Buscott G. et al.* The gencode v 7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution and expression // *Genome Res.* 2012. V. 22. № 9. P. 1775–1789.
<https://doi.org/10.1101/gr.132159.111>
12. *Zhao Y., Fang S., Kang Y. et al.* Aninformative and valuable data source of long non-coding RNAs // *Nucleic Acids Res.* 2016. V. 44. № D1. P. D203–8.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkv1252>
13. *Groff A., Sanchez-Gomez D., Soruco M. et al.* In vivo characterization of line-p21 reveals functional cis-regulatory DNA-elements // *Cell Rep.* 2016. V. 16. № 8. P. 2178–2186.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.050>
14. *Kopp F., Mendell J.* Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs // *Cell.* 2018. V. 172. № 3. P. 393–407.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011>
15. *Young J., Engreitz J., Konermann S. et al.* Genome-scale activation screen identifies a lnc RNA locus regulation a gene neighbourhood // *Nature.* 2014. V. 548. № 7667. P. 343–346.
<https://doi.org/10.1038/nature23451>
16. *Hu W., Yuan B., Flygare J., Lodish H.F.* Long noncoding RNA-mediated anti-apoptotic activity in Murine erythroid terminal differentiation // *Genes Dev.* 2011. V. 25. № 24. P. 2573–2578.
<https://doi.org/10.1101/gad.178780.111>
17. *Ulitsky I., Shkumatava A., Jan C. et al.* Conserved function of line RNAs in vertebrate embryonic development despite sequence evolution // *Cell.* 2011. V. 147. № 7. P. 1537–1550.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.055>
18. *Ulitsky I., Bartel D.* Line RNAs: genomics, evolution and mechanisms // *Cell.* 2013. V. 154. № 1. P. 26–46.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.020>
19. *West J., Davis C., Sunwoo H. et al.* The long noncoding RNAs NEAT1 and MALAT1 bind active chromatin sites // *Mol. Cell.* 2014. V. 55. № 5P. 791–802.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.07.012>
20. *Lee S., Kopp F., Chang T. et al.* Noncoding RNA NORAD regulates genomic stability by sequestering PUMILIO proteins // *Cell.* 2016. V. 164. № 1–2. P. 69–80.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.017>
21. *Munschauer M., Nguyen C., Sirokman K. et al.* The NORAD лнРНК assembles a topoisomerase complex critical for genome stability // *Nature.* 2018. V. 561. № 7721. P. 132–136.
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0453-z>
22. *Gim J., Ha H., Ahn G. et al.* Genome-wide identification and classification of micro RNAs derived from repetitive elements // *Genome Inform.* 2014. V. 12. № 4. P. 261–267.
<https://doi.org/10.5808/GI.2014.12.4.261>
23. *Kapusta A., Feschotte C.* Volatile evolution of long non-coding RNA repertoires: mechanisms and biological implications // *Trends Genet.* 2014. V. 30. № 10. P. 439–452.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2014.08.004>
24. *Johnson R., Guigo R.* The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs // *RNA.* 2014. V. 20. № 7. P. 959–976.
<https://doi.org/10.1261/rna.044560.11>
25. *Shlomit B., Lee H., Jiang W., Cazacu S.* The novel long non-coding RNA TALNEC2, regulates tumor cell growth and the stemness and radiation response of glioma stem cells // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 19. P. 31785–31801.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.15991>
26. *Fotouhi Ghiam A., Taeb S., Huang X. et al.* Long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1 (UCA1) mediates radiation response in prostate cancer // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 3. P. 4668–4689.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.13576>
27. *Lu H., He Y., Lin L. et al.* Long non-coding RNA MALAT1 modulates radiosensitivity of HR-HPV+ cervical cancer via sponging miR-145 // *Tumour Biol.* 2016. V. 37. № 2. P. 1683–1691.
<https://doi.org/10.1007/s13277-015-3946-5>
28. *Yang X.D., Xu H.T., Xu X.H. et al.* Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR inhibits proliferation and invasiveness and improves radiosensitivity in colorectal cancer // *Oncol. Rep.* 2016. V. 35. № 1. P. 479–487.
<https://doi.org/10.3892/or.2015.4397>
29. *Volders P.-J., Helsens K., Wang X. et al.* LNCipedia: a database for annotated human лнРНК transcript sequences and structures // *Nucleic Acids Res.* 2013. V. 41. (Database issue):D246–51.
<https://doi.org/10.1093/nar/gks915>
30. *Schmitt A.M., Chang H.Y.* Long noncoding RNAs in cancer pathways // *Canc. Cell.* 2016. V. 29. № 4. P. 452–463.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.03.010>
31. *Iyer M.K., Niknafs Y.S., Malik R. et al.* The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. № 3. P. 199–208.
<https://doi.org/10.1038/ng.3192>
32. *Mercer T.R., Mattick J.S.* Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2013. V. 20. № 3. P. 300–307.
<https://doi.org/10.1038/nsmb.2480>
33. *Jalali S., Bhartiya D., Lalwani M.K. et al.* Systematic transcriptome wide analysis of лнРНК-miRNA interactions // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 2. P. e53823.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053823>
34. *Yang L., Lin C., Liu W. et al.* ncRNA- and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs // *Cell.* 2011. V. 147. № 4. P. 773–788.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.054>
35. *Серебряный А.М.* О множественности механизмов формирования радиоадаптивного ответа // *Цитология.* 2015. Т. 57. № 5. С. 319–329. [Serebryanyi A.M. On the plurality of the ways of radiation adaptive response formation in human peripheral blood lymphocytes // *Cell and Tissue Biology.* 2015. V. 57. № 5. P. 319–329. (In Russian)]
36. *Tang F., Loko W.* Molecular mechanisms of low-doses ionizing radiation induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander effect and genome instability // *Int. J. Radiat. Biol.* 2015. V. 91. № 1. P. 13–27.
<https://doi.org/10.3109/09553002.2014.937510>
37. *Zhikrivetskaya S., Perogudova D., Danilov A. et al.* Effect of low doses (5–40 Gy) of gamma-irradiation on lifespan and stress-related genes expression profile in *Drosophila melanogaster* // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 8. P. 0133840.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133840>

38. Ma S., Kong B., Liu B. et al. Biological effect of low-doses radiation from computed tomography scanning // *Int. J. Radiat. Biol.* 2013. V. 89. № 5. P. 326–333. <https://doi.org/10.3109/09553002.2013.756595>
39. Koturbash I. When DNA is actually not a target: radiation epigenetics as a tool to understand and control cellular response to ionizing radiation // *Radiat. Res.* 2018. V. 190. № 1. P. 5–11. <https://doi.org/10.1667/RR15027.1>
40. Bayoumi A., Sayed A., Broskova Z. et al. Crosstalk between long noncoding RNAs and micro RNA in health and diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 3. P. 356. <https://doi.org/10.3390/ijms170030356>
41. Beer Z., Nemec L., Wagner T. et al. Ionizing radiation regulates long noncoding RNAs in human peripheral blood mononuclear cells // *J. Radiat. Res.* 2016. V. 58. № 2. P. 201–209. <https://doi.org/10.1093/jrr/rww111>
42. Schmitt A., Gareia J., Hung T. et al. An inducible long noncoding RNA amplifies DNA damage signaling // *Nature*. 2016. V. 48. № 11. P. 1370–1376. <https://doi.org/10.1038/ng.3673>
43. Carmel R., Jacobsen D. et al. Homocysteine in health and disease. Cambridge, UK: Cambr. Univ. Press, 2001. 510 p.
44. Miousse I., Chalbot M., Lumen A. et al. Response of transposable elements to environmental stressors // *Mutat. Res. Rev.* 2015. V. 765. P. 19–39. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.05.003>
45. Miousse I., Chang J., Shao L. et al. Inter-strain differences in LINE DNA methylation on the mouse hematopoietic system in response to exposure to ionizing radiation // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 7. pii: E1430. <https://doi.org/10.3390/ijms18071430>
46. Hoffman R. Development of recombinant methioninase to target the the general cancer specific metabolic defect of methionine dependence // *Expert Opin Biol.* 2015. V. 15. № 1. P. 21–31. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.963050>
47. Wong N., Huang C., Islam R. et al. Long noncoding RNAs in hematological malignancies: translating basic techniques into diagnostic and therapeutic strategies // *J. Hemat. & Oncol.* 2018. V. 11. № 1. P. 131. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0673-6>
48. Masatoshi K., Kyoko K., Yojiro K. et al. Cell cycle regulation by long non-coding RNAs // *Cell Mol. Life Sci.* 2013. V. 70. № 24. P. 4785–4794. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1423-0>
49. Gutsehnner T., Hammerle M., Diedrichs S. MALAT1 – a paradigm for long noncoding RNA function in cancer // *J. Mol. Med.* 2013. V. 91. № 7. P. 791–801. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1028-y>
50. Ghafouri-Fard S., Taheri M. Nuclear enriched abundant transcript (NEAT1): a long noncoding RNA with diverse functions in tumorigenesis. *Biomedic // J. Pharmacother.* 2019. V. 111. P. 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.070>
51. Wu F., Mo O., Wan X. et al. NEAT1/has-mir 98-5p/MAPK6 axis in involved non-small lung cancer development // *J. Cell. Biochem.* 2017. V. 120. № 3. P. 2836–2846. <https://doi.org/10.1002/jcb.26442>
52. Guo Y., Zhang H., Xie D. et al. Non-coding RNA NEAT1/miR-214-3p contribute to doxorubicin resistance of urothelial bladder cancer preliminary through the Wnt/ β -catenin pathway // *Cancer Manag. Res.* 2018. V. 10. P. 4371–4380. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S171126>
53. Karapetyan A.R., Buiting C., Kuiper R.A. et al. Regulatory Roles for Long ncRNA and mRNA // *Cancers (Basel)*. 2013. V. 5. № 2. P. 462–490. <https://doi.org/10.3390/cancers5020462>
54. Михайлов В.Ф., Шуленина Л.В., Васильева И.М. и др. Некоторые аспекты канцерогенеза, связанные с генетическими и эпигенетическими факторами // *Успехи совр. биологии.* 2018. Т. 138. № 5. С. 427–445. [Mikhailov V.F., Shulenina L.V., Vasilyeva I.M. et al. Some Aspects of Carcinogenesis Related to Genetic and Epigenetic Factors// *Biology Bulletin Reviews.* 2018. V. 138. № 5. P. 427–445. (In Russian)]
55. Sampath K., Ephrussi A. CncRNAs: RNAs with both coding and non-coding roles in development // *Development.* 2016. V. 143. № 8. P. 1234–1241. <https://doi.org/10.1242/dev.133298>
56. Филатова Е.Н., Уткин О.В. Роль некодирующих форм мРНК белок-кодирующих генов в регуляции генной экспрессии // *Генетика.* 2018. Т. 54. № 8. С. 865–878. [Filatova E.N., Utkin O.V. The role of non-coding mRNA isoforms in the regulation of gene expression // *Rus. J. Genetics.* 2018. V. 54. № 8. P. 879–887. (In Russian)]

The Long Noncoding RNA in Radiation Response

L. V. Shulenina^{a, #}, V. F. Mikhailov^a, and G. D. Zasukhina^{a, b}

^a A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia

^b Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

[#]E-mail: shulenina2010@mail.ru

The review is devoted to various aspects of studies of the functions of long RNAs (lncRNAs) under radiation exposure. Some hypotheses of the origin of lncRNAs, their functions depending on the cis- or trans-status, and the relationship with other RNA and cell structures are described. The expression of a number of lncRNAs during a radiation response: MALAT1, HOTAIR, etc., and their possible role in some human pathologies, which can be used both for disease prognosis and as a target for therapy, are examined. Own data made it possible to compare and identify differences in the levels of lncRNA expression (GAS5, RoR, MALAT1, NEAT1, HOTAIR) at low (0.1 Gy) and high (5 Gy) doses of radiation during the formation of an adaptive response in human lymphocytes and lymphoid cells (Jurkat cells).

Keywords: radiation response, long non-coding RNA (lncRNA), low doses of radiation, radiation adaptive response

УДК 633.2:575.224.23:57.084:521.039:539.1.047

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ У ТОНКОНОГА ТОНКОГО С ПЛОЩАДКИ, ГДЕ ПРОВОДИЛИ ИСПЫТАНИЯ БОЕВЫХ РАДИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СЕМИПАЛАТИНСКОМ ИСПЫТАТЕЛЬНОМ ПОЛИГОНЕ

© 2020 г. К. С. Минкенова¹, Ж. А. Байгазинов¹, С. А. Гераськин^{2,*}, А. Н. Переволоцкий²

¹Филиал “Институт радиационной безопасности и экологии” РГП “НЯЦ РК”, Курчатов, Казахстан

²Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск, Россия

*E-mail: stgeraskin@gmail.com

Поступила в редакцию 09.10.2019 г.

После доработки 09.10.2019 г.

Принята к публикации 20.11.2019 г.

Оценка цитогенетических эффектов у тонконога тонкого выполнена на 38 участках площадки “4А” Семипалатинского испытательного полигона (Казахстан), не отличающихся по почвенным характеристикам и загрязнению тяжелыми металлами, но контрастных по уровню радиоактивного загрязнения. На площадке “4А” в 1954–1957 гг. проводили испытания боевых радиоактивных веществ. Дозовые нагрузки на растения на этой площадке варьируют в диапазоне 0.00014–15 Гр, основной вклад в поглощенную растениями дозу вносит внутреннее облучение ⁹⁰Sr. Показано, что дозовая зависимость распадается на два участка, в пределах которых характер изменения частоты цитогенетических нарушений с дозой принципиально отличается. В диапазоне 0.14–250 мГр частота цитогенетических эффектов статистически значимо не отличается от контрольного уровня. Увеличение дозы выше этого предела ведет к линейному росту частоты цитогенетических нарушений. Основной вклад в формирование цитогенетических эффектов вносят двойные мосты, что служит дополнительным доказательством радиационной природы наблюдаемых в популяциях тонконога тонкого изменений.

Ключевые слова: Семипалатинский испытательный полигон, радиоактивное загрязнение, ⁹⁰Sr, цитогенетические нарушения, тонконог тонкий

DOI: 10.31857/S0869803120030078

В результате испытаний ядерного оружия на территории Семипалатинского испытательного полигона (СИП) образовались многочисленные участки с повышенным радиационным фоном. Большинство загрязненных участков расположено на площадках “Опытное поле”, “Дегелен”, “Балапан”, “Сары-Узень” и “4А” [1]. Радиоактивное загрязнение площадок существенно различается по составу радионуклидов, что делает особенно ценными исследования на них хронического радиационного воздействия на биоту. Однако исследования биологических эффектов хронического облучения растений и животных в полевых условиях СИП немногочисленны, в большинстве публикаций отсутствует информация об уровнях радиоактивного и химического загрязнения и величинах поглощенных доз [2]. Большая часть выполненных на СИП исследований посвящена оценке плотности радиоактивного загрязнения природных сред, изучению механизмов миграции радионуклидов, а также оценке

доз и медицинских последствий для населения прилегающих населенных пунктов [1, 3].

В настоящей работе рассмотрены цитогенетические эффекты у растений с площадки СИП “4А”, где в 1953–1957 гг. проводили испытания боевых радиоактивных веществ (БРВ). БРВ представляли собой жидкие или порошкообразные смеси радионуклидов, в которых доминирующее положение занимал ⁹⁰Sr. Уровни радиоактивного загрязнения на площадке “4А” различаются на несколько порядков [4], что предполагает наличие выраженных радиобиологических эффектов у населяющих площадку животных и растений. Однако до настоящего времени исследования биологических эффектов на этой площадке были немногочисленными.

Травянистое растение — один из референтных видов в современной концепции радиационной защиты биоты [5]. Многолетний злак тонконог тонкий — типичный представитель растительности Казахстана, широко распространен на терри-

тории СИП с разными уровнями радиоактивного загрязнения. Новая информация о радиобиологических эффектах для одного из референтных видов может быть использована для уточнения оценок риска хронического облучения и вносит вклад в совершенствование концепции радиационной защиты биоты.

В нашем предварительном исследовании [6] было показано, что цитогенетические эффекты в популяциях тонконога тонкого с наиболее загрязненных радионуклидами площадок СИП статистически значимо превышают контрольный уровень. Настоящая работа посвящена изучению цитогенетических эффектов в популяциях тонконога тонкого, произрастающего на площадке “4А”, где проводили испытания боевых радиоактивных веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Район исследования. Пробы для исследования отбирали на площадке “4А” площадью 63 км², где в 1953–1957 гг. проводили испытания боевых радиоактивных веществ. БРВ представляли собой отходы радиохимического производства или смеси радионуклидов, полученные путем облучения нейтронами на атомном реакторе специально подобранных веществ [7]. Испытания включали рассеяние БРВ путем подрыва отдельных снарядов, бомбардировки участков минометами, сброса бомб или распыления БРВ с самолетов. В результате на площадке “4А” было сформировано порядка 30 радиоактивно загрязненных участков [8].

Территория площадки по ботанико-географическому районированию относится к подзоне сухих типчаково-ковыльных степей, входит в состав Восточно-Казахстанского мелкосопочника и находится на границе смены подзон каштановых и светло-каштановых почв. Климат континентальный и засушливый [9]. Исследуемая площадка представлена полынно-злаковым сообществом, в том числе: доминантный вид — полынь Маршалла (*Artemisia marschalliana* Spreng), кодоминантные виды — тонконог тонкий (*Koeleria gracilis* Pers.), ломкоколосник ситниковый (*Psathyrostachys juncea* Nevski), ковыль волосовидный (*Stipa capillata* L.), солонечник татарский (*Galatella tatarica* Less.), подмаренник настоящий (*Galium verum* L.). Изредка встречается овсяница валлиская (*Festuca valesiaca* Gaudin). Единично встречаются карагана низкорослая (*Caragana pumila* Pojark) и таволга зверобоелистная (*Spiraea hypericifolia* L.).

Объект исследования. Объектом исследования являлся многолетний дикорастущий злак — тонконог тонкий (*Koeleria gracilis* Pers.), образующий плотные дерновины. Стебли — 45–55 см высоты. Метелки — 5–10 см длины, 4–8 мм ширины,

плотные, цилиндрические, постепенно суженные к верхушке и к основанию [10].

Полевые работы и отбор проб растительности. Полевые работы проведены в период созревания семян тонконога, в конце июля—начале августа 2013–2014 гг. Участки для исследований выбирали на основе данных о распределении плотности потока β -частиц и мощности эквивалентной дозы на поверхности почвы, которые измеряли дозиметром-радиометром МКС-АТ6130 (Беларусь).

Обследование радиационной обстановки на загрязненной территории проводили согласно методике [11]. Всего на трех участках площадки было заложено 38 исследовательских точек (β — от <10 до 60 000 част/(мин см²); мощность эквивалентной дозы по β - и γ -излучению — от 0.1 до 60 мкЗв/ч), в том числе на участке № 1 — 10, на участке № 2 — 10 и на участке № 3 — 18 точек (рис. 1). В качестве контрольных были выбраны пять точек (одна на участке № 1 и по две на участках № 2 и 3). В этих точках мощность эквивалентной дозы по β - и γ -излучению не отличалась от фонового уровня. Данные о плотности потока β -частиц и мощности эквивалентной дозы на исследуемых участках представлены в табл. 1.

В каждой точке производили отбор надземной части растений, в том числе вегетативную часть (150–300 г) — для анализа растений на содержание химических элементов и радионуклидов, генеративную часть (колос, 150–300 г) — для цитогенетического анализа.

Пробы растений отбирали на площади 1–2 м² в зависимости от плотности их произрастания. В местах, где плотность потока β -частиц была от 10 до 4000 част/(мин см²), расстояние между точками отбора проб растений составляло от 100 до 800 м. Ввиду того, что площади с высокими уровнями загрязнения малы, в местах, где плотность потока β -частиц была выше 4000 част/(мин см²), расстояния между точками отбора проб растений составляли от 5 до 20 м.

Определение содержания радионуклидов в растениях. Пробы растений измельчали, промывали и ополаскивали дистиллированной водой, сушили при температуре 100°C, затем перемалывали до состояния травяной муки. Температура озоления проб растений для определения ¹³⁷Cs составляла 400°C, ⁹⁰Sr — 550°C, ²⁴¹Am — 650°C. Чашки с золой охлаждали в эксикаторе. Готовую золу просеивали через сито для удаления незольного остатка. Остывший зольный остаток взвешивали и определяли коэффициент озоления.

Определение удельной активности радионуклидов ¹³⁷Cs, ⁴⁰K, ²³²Th, ²³⁶Ra, ⁶⁰Co, ¹⁵²Eu, ¹⁵⁴Eu, ¹⁵⁵Eu, ²³⁸U, ²³⁵U, ²¹⁴Pb и ²⁴¹Am в пробах растений проводили на γ -спектрометре “Canberra” (США) с германиевым детектором (BE 2020), предел обнаружения

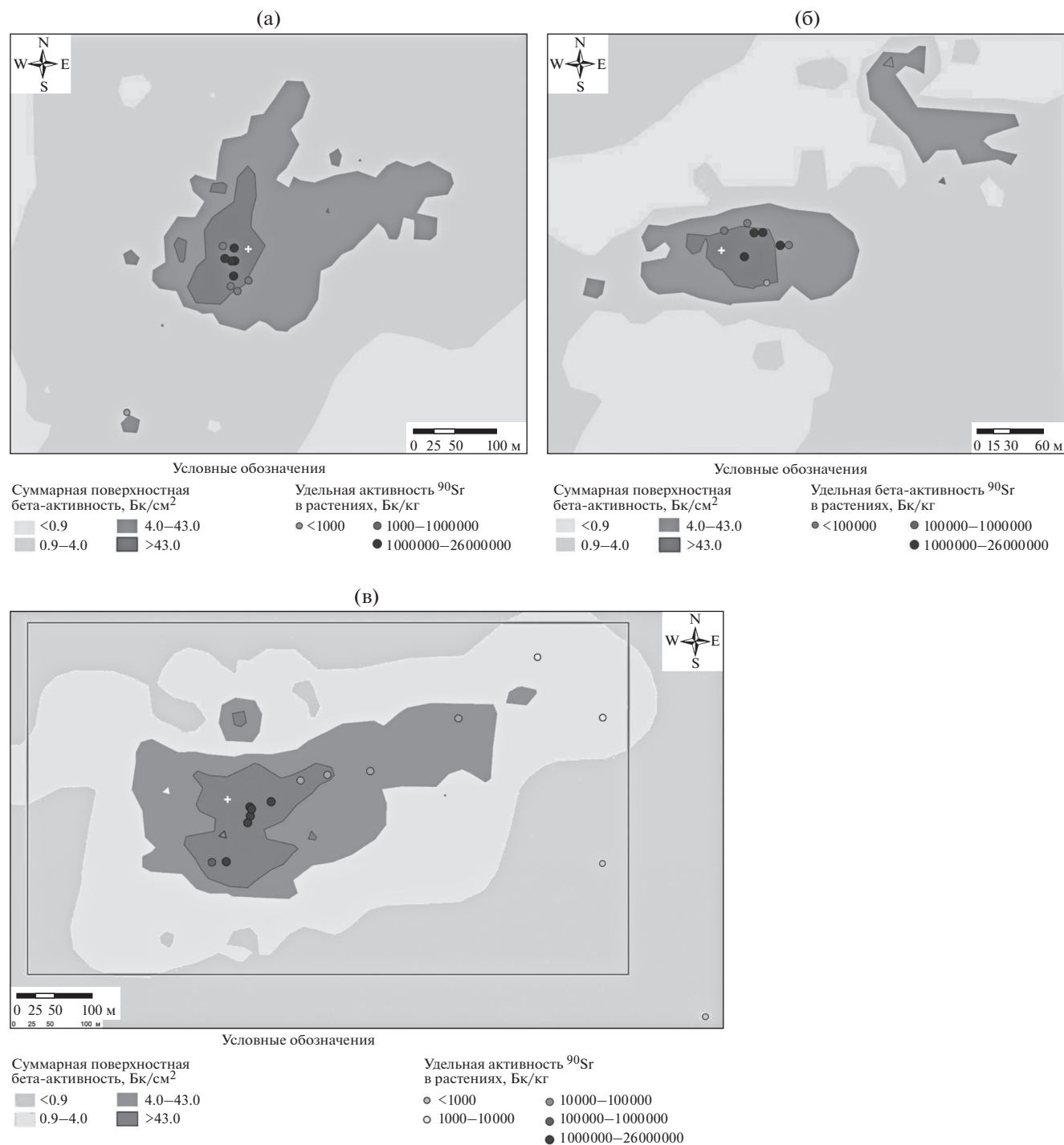


Рис. 1. Схема расположения исследовательских точек на участках 1 (а) (50°33′51.2″ 77°45′58.3″); 2 (б) (50°33′28.9″ 77°49′59.3″); 3 (в) (50°33′13.6″ 77°45′22.2″) площадки “4А”. Знаком “+” обозначены точки, для которых определены географические координаты.

Fig. 1. Layout of research points chart on plots 1 (a) (50°33′51.2″ 77°45′58.3″); 2 (б) (50°33′28.9″ 77°49′59.3″); 3 (с) (50°33′13.6″ 77°45′22.2″) from site “4A”. The “+” sign indicates points for which geographical coordinates were determined.

0.7–20 Бк/кг [12]. Определение ⁹⁰Sr в пробах растений проводили на β-спектрометре “Прогресс” (Россия), предел обнаружения 100 Бк/кг [13]. По-

грешность измерений в основном не превышала 30%. Калибровку спектрометра проводили по энергии с использованием твердотельных источ-

Таблица 1. Плотность потока β -частиц и мощность эквивалентной дозы на исследуемых участках
Table 1. β -particles flux density and exposure dose rate at research plots

Участок 1			Участок 2			Участок 3		
№	β , част/(мин см ²)	МЭД, мкЗв/ч	№	β , част/(мин см ²)	МЭД, мкЗв/ч	№	β , част/(мин см ²)	МЭД, мкЗв/ч
1	<10	0.1	1	<10	0.1	1	<10	0.06
2	200	0.4	2	150	1	2	<10	0.06
3	500	0.8	3	200	0.4	3	14	0.1
4	1200	2	4	500	0.8	4	16	0.1
5	2200	4	5	1100	1.5	5	60	0.2
6	4200	6	6	2100	3	6	200	0.3
7	8500	11	7	4000	4	7	440	0.8
8	20000	23	8	8700	14	8	550	0.6
9	31000	37	9	16000	13	9	2000	1.2
10	45000	58	10	26000	38	10	5000	10
—	—	—	—	—	—	11	10000	5
—	—	—	—	—	—	12	20000	24
—	—	—	—	—	—	13	30000	45
—	—	—	—	—	—	14	40000	42
—	—	—	—	—	—	15	60000	60
—	—	—	—	—	—	16	40000	40
—	—	—	—	—	—	17	20000	23
—	—	—	—	—	—	18	60000	60

ников ^{90}Sr и/или ^{24}Na . Удельная активность радионуклидов в растениях приведена в табл. 2 на воздушно сухой вес.

Оценка содержания радионуклидов в почве. Ввиду крайне высоких уровней радиоактивного загрязнения почвы на площадке “4А” сбор и исследование в лаборатории образцов почвы оказались невозможными по соображениям радиационной безопасности. Поэтому удельную активность радионуклидов в почве оценивали с использованием полученных экспериментально значений удельной активности радионуклидов в растениях и коэффициентов накопления радионуклидов растениями из справочника МАГАТЭ [14].

Мощность поглощенной растениями дозы для i -го радионуклида рассчитывали согласно основным допущениям и положениям дозиметрической модели оценки поглощенной растениями дозы, изложенным в публикации МКРЗ 108 [4]:

$$P_{\text{общ},i} = \text{КДП}_{\text{почва,внеш},i}^{\text{почва}} \sigma_{\text{почва},i} + \text{КДП}_{\text{внутр},i}^{\text{раст}} C_{\text{раст},i}, \quad (1)$$

где: $\text{КДП}_{\text{почва,внеш},i}^{\text{почва}}$ — коэффициент дозового преобразования для внешнего облучения от i -го радионуклида в почве, (мкГр/сут)/(Бк/м²); $\sigma_{\text{почва},i}$ — плотность загрязнения почвы i -м радионуклидом, Бк/м²; $\text{КДП}_{\text{внутр},i}^{\text{раст}}$ — коэффициент дозового преоб-

разования для облучения от i -го радионуклида, находящегося в растениях (мкГр/сут)/(Бк/кг); $C_{\text{раст},i}$ — удельная активность i -го радионуклида в растениях, Бк/кг.

Время от прорастания семян (начало апреля) до их созревания (конец июля) составляет порядка 120 сут.

Определение содержания тяжелых металлов в растениях. В растениях определяли содержание следующих тяжелых металлов: ванадий, хром, марганец, кобальт, никель, медь, цинк, мышьяк, стронций, кадмий, теллур, цезий, свинец и уран. Пробы растений готовили методом автоклавного разложения по стандартной методике [15]. Определение концентраций элементов проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе “Elan 9000” (Perkin Elmer SCIEX, США) [16].

Цитогенетическое исследование образцов растений. Собранные семена подвергали предварительной камеральной обработке (очистка, стратификация и др.). Удаляли поврежденные семена, обломки стеблей и шелуху. Отобранные семена высушивали при комнатной температуре, после чего подвергали холодной стратификации. Для этого их выдерживали в течение 30 сут при температуре 1–5°C в холодильнике.

Таблица 2. Удельная активность радионуклидов в растениях тонконога тонкого
Table 2. Radionuclide activity concentrations in crested hairgrass plants

Удельная активность радионуклидов в растениях, Бк/кг													
№ точки	⁹⁰ Sr	⁴⁰ K	²³² Th	²²⁶ Ra	¹³⁷ Cs	²⁴¹ Am	⁶⁰ Co	¹⁵² Eu	¹⁵⁴ Eu	¹⁵⁵ Eu	²³⁸ U	²³⁵ U	²¹⁴ Pb
Участок № 1													
1 контроль	<100	490 ± 100	9,2 ± 2.1	16 ± 3	2.9 ± 0.6	<0.4	<1	<5	<2	<2	<3.8	<1.5	11 ± 2
2	(2.9 ± 0.3) × 10 ⁵	840 ± 170	<19	27 ± 7	8.7 ± 2.7	<11	<4	<5	<9	<11	<94	<6	29 ± 6
3	(3.2 ± 0.4) × 10 ⁵	200 ± 60	<13	<7.2	17.2 ± 2.0	<15	<1	<5	<6	12 ± 7	<120	<3	<5
4	(4.6 ± 0.6) × 10 ⁵	1200 ± 200	<16	47 ± 6	7.8 ± 2.3	22 ± 8	<2	<5	<7	<13	<120	<4	32 ± 6
5	(5.0 ± 0.5) × 10 ⁵	770 ± 150	<9	30 ± 6	10.7 ± 1.7	11.3 ± 4.0	<1	<5	<6	<9	<63	<9	25 ± 5
6	(1.6 ± 0.2) × 10 ⁶	470 ± 160	<84	<37	63 ± 15	22 ± 6	<1	<7	<6	<13	<105	<3	<21
7	(2.6 ± 0.3) × 10 ⁶	570 ± 110	3.6 ± 1.7	<9	22 ± 4	22 ± 4	<1	<5	6.7 ± 1.3	<8	<34	<3	6.4 ± 2.4
8-	(3.1 ± 0.3) × 10 ⁶	261 ± 70	27 ± 11	<9	48.6 ± 3.4	58 ± 29	<4	<8	33.6 ± 54	<10	<385	<8	<10
9	(4.3 ± 0.4) × 10 ⁶	360 ± 70	<6	11 ± 3	35.9 ± 1.7	21 ± 5	<1	<5	11 ± 3	<10	<77	<4	14 ± 3
10	(4.3 ± 0.4) × 10 ⁶	280 ± 60	<18	<10	190 ± 40	180 ± 40	<3	<8	94 ± 7	71±24	<450	<9	<22
Участок № 2													
1 контроль	<100	950 ± 190	17 ± 3	29 ± 6	2.6 ± 0.6	<0.5	<0.8	<1	<4	<1	22 ± 4	<2	26 ± 5
2 контроль	<100	—	—	—	5.1 ± 1.5	4.79 ± 0.67	—	<3	—	<2	<13	—	<11
3	(5.5 ± 0.7) × 10 ⁴	210 ± 60	<11	<6	3.3 ± 1.6	<8.6	<1	<3	<5	<7	<70	<2	<3
4	(2.2 ± 0.3) × 10 ⁵	170 ± 80	<16	<8	9.7 ± 2.3	38 ± 11	<1	<5	14 ± 4	<13	<150	<3	<5
5	(4.4 ± 0.5) × 10 ⁵	1500 ± 300	<17	<10	15.2 ± 2.6	125 ± 11	<2	<5	<7	<16	<140	<4	<6
6	(9.1 ± 0.9) × 10 ⁵	1400 ± 100	33 ± 12	<11	6.1 ± 2.7	28 ± 14	<2	<6	17 ± 6	<21	<190	<5	<7
7	(1.6 ± 0.2) × 10 ⁶	490 ± 100	<7	<4	3.3 ± 1.1	27 ± 7	<1	<3	9.4 ± 2.3	15 ± 6	<94	<2	<6
8	(4.1 ± 0.4) × 10 ⁶	<121	<19	<11	19.7 ± 3.4	164 ± 34	2.6 ± 1.3	<8	40 ± 6	<38	<443	<8	<9

Таблица 2. Окончание

Удельная активность радионуклидов в растениях, Бк/кг													
№ точки	⁹⁰ Sr	⁴⁰ K	²³² Th	²²⁶ Ra	¹³⁷ Cs	²⁴¹ Am	⁶⁰ Co	¹⁵² Eu	¹⁵⁴ Eu	¹⁵⁵ Eu	²³⁸ U	²³⁵ U	²¹⁴ Pb
9	(7.9 ± 0.8) × 10 ⁶	340 ± 70	<14	<9	6.8 ± 2.6	<41	<12	<7	14 ± 5	<35	<344	<7	<19
10	(1.0 ± 0.1) × 10 ⁷	292 ± 66	<23	<14	35.0 ± 4.7	225 ± 53	4.5±1.6	<9	74 ± 8	<61	<728	<14	<15
Участок № 3													
1 контроль	<100	<190	<24	<13	<6	<3	<4	<5	<18	<9	<54	<6	<8
2 контроль	<100	140 ± 30	<7	<3	<1.6	<0.9	<1.0	<1.5	<4	<3	<12	<1.1	<4
3	(1.4 ± 0.6) × 10 ³	140 ± 51	<10	<5	<3	<2	<1.8	<3	<8	<8	<24	<2	<4
4	(1.1 ± 0.5) × 10 ³	<76	<10	<5	5 ± 2	<2	<1.6	<2	<6	<7	<27	<2	<4
5	(2.2 ± 0.4) × 10 ⁴	<140	<16	<10	<5	<4	<3	<5	<14	<10	<88	<5	<7
6	(3.9 ± 0.6) × 10 ⁴	140 ± 70	<16	<8	<4	<4	<2	<5	<10	<10	<80	<3	<6
7	(7.3 ± 0.1) × 10 ⁴	200 ± 90	<21	<12	9 ± 4	<8	<3	<7	<13	<22	<94	<5	<9
8	(8.4 ± 1.1) × 10 ⁴	930 ± 190	<9	29 ± 3	<2	<4	<1.3	<3	<6	<10	<71	<2	32±2
9	(1.8 ± 0.2) × 10 ⁵	3300 ± 1700	<22	49 ± 7	<5	<10	<3	<9	<15	<28	<175	11 ± 4	36 ± 6
10	(1.8 ± 0.2) × 10 ⁶	2700 ± 500	45 ± 20	<22	18 ± 7	<52	<4	<20	42 ± 13	<200	860 ± 390	<42	63 ± 18
11	(4.1 ± 0.4) × 10 ⁶	735 ± 101	<48	<33	57 ± 12	<110	<6	<30	57 ± 16	<240	<1200	<46	<64
12	(4.8 ± 0.5) × 10 ⁶	750 ± 15	<36	<24	24 ± 8	<73	<4	26 ± 15	<21	<140	<870	<32	42 ± 22
13	(7.2 ± 0.7) × 10 ⁶	1400 ± 300	<42	49 ± 17	<15	<75	6 ± 4	<25	<29	<240	<1400	<54	47 ± 24
14	(1.4 ± 0.1) × 10 ⁷	950 ± 190	<25	38 ± 10	42 ± 6	107 ± 23	<3	<16	35 ± 12	86 ± 49	<480	<25	41 ± 12
15	(2.6 ± 0.3) × 10 ⁷	410 ± 130	<79	<50	72 ± 18	<178	16 ± 6	<46	<35	<370	<2200	<84	<80
16	(1.4 ± 0.1) × 10 ⁷	—	—	—	290	230 ± 50	—	—	—	—	—	—	—
17	(4.8 ± 0.5) × 10 ⁶	—	—	—	350 ± 70	230 ± 50	—	—	—	—	—	—	—
18	(2.6 ± 0.3) × 10 ⁷	—	—	—	<440	<440	—	—	—	—	—	—	—

Воздушно-сухие семена раскладывали на влажную фильтровальную бумагу в чашках Петри. Семена проращивали в термостате MIR-253 при температуре 18–25°C в течение 7 ± 2 сут [17]. Проросшие семена, у которых главный корешок имел длину не менее длины семени, фиксировали в смеси 96%-ного этилового спирта и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3:1 (фиксатор Кларка).

Для приготовления “давленных” препаратов проводили мацерацию растительной ткани, затем корешки помещали в краситель (ацетоорсеин). Корешки окрашивали в закрытых стеклянных бюксах в течение 1–2 ч. Окрашенные корешки наносили на предметное стекло, отрезали кончики (2–3 мм), добавляли каплю 45%-ного раствора уксусной кислоты, накрывали покровным стеклом и раздавливали объект так, чтобы клетки корешка распределились в один слой. Цитогенетический анализ проводили с использованием микроскопа “AxioImager M2” (Германия) при увеличении объектива $\times 100$ (масляная иммерсия) и $\times 40$.

Анализировали частоту аберрантных клеток в апикальной меристеме корешков прорастающих семян тонконога. При анализе учитывали такие цитогенетические аномалии, как мосты, фрагменты, отстающие хромосомы, забегающие хромосомы и многополюсные митозы [18]. Процент аберрантных клеток (M) определяли по формуле:

$$M = \frac{A \times 100}{N}, \quad (2)$$

где: A — сумма ана-телофазных клеток с перестройками; N — общее число изученных ана-телофаз.

Статистический анализ данных. Статистическую значимость различий по частоте встречаемости цитогенетических нарушений при разных дозах облучения по сравнению с контролем оценивали с помощью двухвыборочного t -критерия Стьюдента для альтернативных признаков с учетом поправки Йетса [19, 20]. Связь радиоактивного загрязнения с цитогенетическими нарушениями в апикальной меристеме корешков проростков тонконога тонкого исследовали методами корреляционного анализа. Для сравнения данных, находящихся в широком диапазоне значений (мощность поглощенной дозы в растениях изменяется на 5 порядков, а частота аберрантных клеток только на один порядок), применяли логарифмическое преобразование для первого показателя.

Анализ частоты цитогенетических нарушений в зависимости от дозы облучения проводили с применением кусочно-линейной регрессионной модели методом наименьших квадратов. При расчетах принят критический уровень значимости 0.05. Была принята гипотеза H_0 о предполагаемой точке разрыва регрессионной кривой (T_p) для двух сегментов, относительно которой часто-

та нарушений на единицу десятичного логарифма мощности поглощенной дозы в растениях статистически значимо отличается. Статистическая оценка групп данных, характеризующих частоту цитогенетических нарушений в зависимости от логарифма мощности поглощенной дозы, расположенных слева и справа от T_p , выполнена с применением уравнения линейной регрессии:

$$Y = a_1 + a_2X (X < T_p) + a_3X (X \geq T_p), \quad (3)$$

где Y — частота цитогенетических нарушений, %; X — десятичный логарифм мощности поглощенной дозы в растениях; T_p — десятичный логарифм мощности поглощенной дозы в растениях, соответствующий положению точки разрыва на оси абсцисс; a_1 — свободный член регрессии; a_2 и a_3 — коэффициенты регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание радионуклидов в растениях. Результаты определения удельной активности радионуклидов в пробах растений приведены в табл. 2. Основной вклад в загрязнение растений вносит ^{90}Sr , удельная активность которого в растениях контрольных участков ниже предела обнаружения β -спектрометра, в то время как на загрязненных участках она находится в диапазоне $n \times 10^3$ – $n \times 10^7$ Бк/кг. Можно также отметить ^{40}K и ^{238}U , удельная активность которых в растениях некоторых экспериментальных точек превышала 1000 Бк/кг.

Дозовые нагрузки на генеративные органы растений. Поглощенная растениями доза в зависимости от участка менялась от 0.00014 до 15 Гр (табл. 3). Основную часть дозы растения получали от внутреннего облучения ^{90}Sr . Вклад других радионуклидов в суммарную поглощенную дозу пренебрежимо мал.

Содержание тяжелых металлов в растениях. Сравнение результатов оценки концентраций тяжелых металлов в тканях тонконога с экспериментальных участков (табл. 4) с данными В.С. Добровольского [21] о средних концентрациях тяжелых металлов в растительности свидетельствует о том, что во всех случаях концентрации исследуемых элементов в пробах растений существенно ниже средних. Таким образом, концентрации тяжелых металлов не должны оказать токсическое воздействие на растения наших экспериментальных участков.

Частота аберрантных клеток. Всего было изучено 1404 препарата апикальной меристемы проростков, 12749 ана-телофазных клеток, из них аберрантных ана-телофаз — 874 (табл. 5).

Уникальный для полевых исследований как по количеству экспериментальных точек, так и по диапазону поглощенных доз набор данных позво-

Таблица 3. Годовые дозы облучения растений тонконога тонкого
Table 3. Absorbed by plants annual doses

Внутренняя доза, мкГр		Внешняя доза, мкГр		Суммарная доза, Гр
⁹⁰ Sr	другие радионуклиды	⁹⁰ Sr	другие радионуклиды	
Участок № 1				
57.6	468.4	0.000019	0.56	0.00052
167040	1066	0.056	1.16	0.168
184320	611.6	0.06	0.76	0.184
264960	1598	0.088	1.64	0.268
288000	990	0.092	1.24	0.288
921600	1481.6	0.3	3.48	0.92
1497600	534.4	0.48	1	1.48
1785600	1640.4	0.6	1.96	1.8
2476800	615.6	0.8	1.52	2.48
2476800	2292.8	0.8	6.56	2.48
Участок № 2				
57.6	889.6	0.000019	0.96	0.00096
57.6	78.4	0.000019	0.164	0.00014
31680	426	0.0104	0.308	0.032
126720	808.8	0.04	0.6	0.128
253440	1523.6	0.084	0.84	0.256
524160	1336.8	0.172	0.6	0.52
921600	604	0.3	0.26	0.92
2361600	2146.4	0.76	1.04	2.36
4550400	1426.4	1.48	0.56	4.56
5760000	3301.2	1.88	1.68	5.76
Участок № 3				
57.6	518.4	0	0.64	0.00056
57.6	150.4	0	0.164	0.000208
806.4	232.4	0	0.28	0.00104
633.6	220.8	0	0.344	0.00084
12672	528	0.004	0.52	0.0132
22464	465.2	0.008	0.4	0.0228
42048	622.4	0.012	0.72	0.044
48384	994.8	0.016	0.92	0.048
103680	2403.6	0.032	1.68	0.12
1036800	4018.4	0.336	1.44	1.04
2361600	4806.4	0.768	3	2.36
2764800	3516.8	0.9	1.6	2.76
4147200	5688.8	1.348	2.08	4.16
8064000	2796.4	2.62	2.52	8.08
14976000	8226.8	4.868	4.24	15
8064000	2812	2.62	10.6	8.08
2764800	2826	0.9	12.2	2.76
14976000	9170.8	4.868	16.48	15

лил оценить форму дозовой зависимости по частоте цитогенетических нарушений. Результаты статистической оценки параметров уравнения (3) приведены в табл. 6. Свободный член данной зависимости a_1 может быть интерпретирован как частота цитогенетических нарушений при равной нулю мощности дозы, a_2 и a_3 — как тангенс угла наклона к оси абсцисс на участках зависимости до и после точки перегиба.

В контрольных точках поглощенная доза находится в интервале 0.14–0.96 мГр, а частота абберрантных клеток в среднем составляет $1.4 \pm 0.3\%$ ($n = 5$). Необходимо отметить неравномерное распределение пар наблюдений (доза — частота цитогенетических нарушений) в пределах исследуемого диапазона доз, поскольку при дозе менее 10 мГр имеются только семь точек, причем пять из них являются контрольными. Для снижения разброса значений мощности поглощенной в растениях дозы, которая изменялась на пять математических порядков при изменениях частоты абберрантных клеток только на один порядок, выполнено логарифмическое преобразование значений мощности поглощенной дозы. Из представленных на рис. 2 данных можно предположить существование двух участков, в пределах которых изменение частоты цитогенетических нарушений с дозой принципиально отличается. Результаты расчета параметров представленной на рис. 2 зависимости (см. табл. 6) показали, что с 95%-ной достоверной вероятностью абсцисса точки перегиба соответствует поглощенной дозе 250 мГр, а достоверный диапазон поглощенных доз, в котором она находится — 90–690 мГр. При этом до точки перегиба частота абберрантных клеток статистически значимо не увеличивается с дозой ($a_2 = 0.711 \pm 0.395$ при $p > 0.05$). Превышение соответствующей точке перегиба дозы 250 мГр ведет к резкому увеличению частоты абберрантных клеток с дозой (на 6.2% при 10-кратном увеличении мощности поглощенной дозы). Таким образом, исходя из представленных в настоящей работе результатов полевых исследований, можно предположить наличие статистически значимой пороговой дозы, ниже которой частота цитогенетических эффектов в природных популяциях растений не превышает значимо спонтанный уровень. Однако, поскольку статистические параметры этой зависимости находятся на границе значимости (см. табл. 6), для обоснования или опровержения этой гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований.

Спектр цитогенетических нарушений. В ходе цитогенетического анализа были обнаружены следующие типы нарушений (рис. 3): одиночные и двойные мосты, одиночные и двойные фрагменты, митотические нарушения (забегания, отставания хромосом, трехполюсные митозы).

Таблица 4. Содержание тяжелых металлов в растениях тонконога тонкого

Table 4. The content of heavy metals in crested hairgrass plants

Элемент	Содержание элементов, мг/кг			
	m^*	g^*	$M_e(Q_{1/2}-Q_{3/4})$	кларк в растительности суши [21]
V, $n = 34$	2.2	1.7	1.2 (1–2)	30
Cr, $n = 31$	4.2	2.7	3.2 (1–6.3)	35
Mn, $n = 34$	89.0	78.2	84.5 (60–109)	4100
Co, $n = 34$	0.52	0.34	0.3 (0.2–0.4)	10
Cu, $n = 34$	3.3	3.2	3.2 (2.4–4)	160
Zn, $n = 34$	14.5	13.3	13.5 (10–17)	600
As, $n = 32$	0.32	0.25	0.2 (0.2–0.4)	3
Sr, $n = 34$	45.0	42.6	43 (34–54)	700
Cd, $n = 34$	0.13	0.12	0.1 (0.1–0.2)	0.7
Cs, $n = 34$	0.064	0.053	0.04(0.03–0.1)	3
Pb, $n = 34$	3.0	2.7	2.4 (2–3)	25
U, $n = 34$	0.11	0.09	0.1 (0.1–0.1)	0.4

Примечание. n — число исследованных растений, m — среднее арифметическое, g — среднее геометрическое, M_e — медиана, $Q_{1/2}-Q_{3/4}$ — верхний и нижний квартиль.

В некоторых клетках присутствовали сразу несколько типов нарушений. Данные о частоте абберраций разного типа и их относительном вкладе в спектр цитогенетических нарушений

Частота абберрантных клеток, %

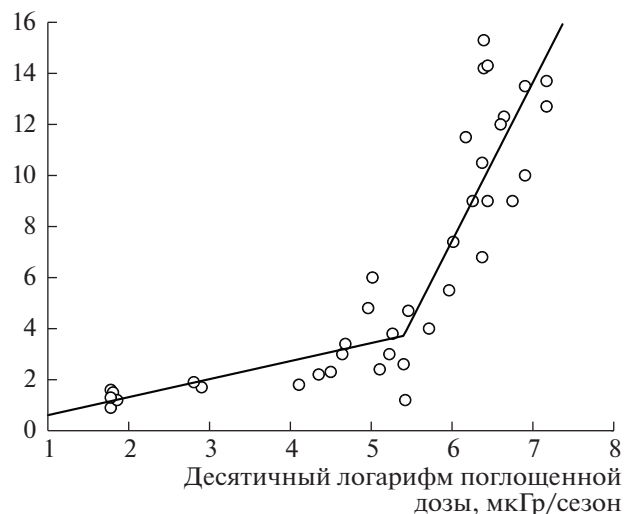


Рис. 2. Зависимость частоты абберрантных клеток от десятичного логарифма поглощенной растениями дозы.

Fig. 2. Dependence of the aberrant cells frequency on the decimal logarithm of absorbed by plants dose.

Таблица 5. Частота и спектр цитогенетических нарушений в проростках тонконога тонкого
Table 5. Frequency and spectrum of cytogenetic abnormalities in seedlings of crested hairgrass

№ точки	Просмотрены и изучены				Число нарушений							Спектр нарушений, % ± m			Частота ана-телофаз с цитогенетическими нарушениями % ± m
	Число корешков	Число ана-телофазных клеток	Аберрантные клетки	Общее число нарушений	m'	m''	f'	f''	g	s	3p	m' + f'	m'' + f''	g + s + 3p	
Участок № 1															
1(K)	37	251	4	5	2	3	—	—	—	—	—	0.8 ± 0.6	1.2 ± 0.7	—	1.6 ± 0.8
2	41	236	7	9	5	2	1	—	1	—	—	2.5 ± 1.0	0.9 ± 0.6	0.4 ± 0.4	3.0 ± 1.1
3	32	185	7	9	3	—	3	2	—	1	—	3.2 ± 1.3	1.1 ± 0.8	0.5 ± 0.5	3.8 ± 1.4
4	22	161	2	2	—	1	—	—	—	1	—	—	0.6 ± 0.6	0.6 ± 0.6	1.2 ± 0.9
5	24	127	6	6	3	2	—	1	—	—	—	2.4 ± 1.4	2.4 ± 1.4	—	4.7 ± 2.0
6	42	290	14	20	6	6	—	1	1	6	—	2.1 ± 0.8	2.4 ± 0.9	2.4 ± 0.9*	4.8 ± 1.3*
7	36	183	21	22	8	5	4	—	—	1	1	7.0 ± 2.0**	5.0 ± 1.6*	1.1 ± 0.8	11.5 ± 2.4**
8	31	222	20	20	5	9	3	1	—	2	—	3.6 ± 1.3*	4.5 ± 1.4*	0.9 ± 0.6	9.0 ± 3.0*
9	28	228	32	32	7	9	6	5	3	2	—	5.7 ± 1.5**	6.1 ± 1.6**	2.2 ± 1.0	14 ± 2.3**
10	30	189	29	31	8	13	1	4	3	2	—	4.8 ± 1.6*	9.0 ± 2.1***	2.6 ± 1.2	15.3 ± 2.6**
Участок № 2															
1(K)	39	402	6	9	4	1	3	—	1	—	—	1.7 ± 0.6	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	1.5 ± 0.6
2(K)	124	107	1	1	-	-	1	—	—	—	—	0.9 ± 0.9	—	—	0.9 ± 1.0
3	23	172	4	6	2	1	3	—	—	—	—	3.0 ± 1.3	0.6 ± 0.6	—	2.3 ± 1.1
4	49	254	6	8	6	1	1	—	—	—	—	2.8 ± 1.0	0.4 ± 0.4	—	2.4 ± 1.0
5	56	459	12	12	3	-	2	—	2	—	—	1.1 ± 0.5	0.4 ± 0.3	—	2.6 ± 0.7
6	48	251	10	14	3	5	2	—	4	—	—	2.0 ± 0.9	2.0 ± 0.9	1.6 ± 0.8	4.0 ± 1.2
7	30	199	11	13	6	1	1	1	4	—	—	3.5 ± 1.3	1.0 ± 0.7	2.0 ± 1.0	5.5 ± 1.6*
8	34	263	18	18	3	6	5	2	2	—	—	3.0 ± 1.1	3.0 ± 1.1*	0.8 ± 0.5	6.8 ± 1.6*
9	50	448	55	56	12	25	2	6	5	6	—	3.1 ± 0.8	7.0 ± 1.2***	2.9 ± 0.8***	12.3 ± 1.6**
10	59	475	43	44	11	13	5	4	4	7	—	3.4 ± 0.8	3.6 ± 0.9***	2.3 ± 0.7**	9.0 ± 1.3**
Участок № 3															
1(K)	32	330	4	4	1	1	1	1	—	—	—	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.4	—	1.2 ± 0.6
2(K)	26	299	4	4	1	3	—	—	—	—	—	0.3 ± 0.3	1.0 ± 0.6	—	1.3 ± 0.7
3	41	508	9	9	2	3	1	1	1	1	—	0.6 ± 0.3	0.8 ± 0.4	0.4 ± 0.3	1.7 ± 0.6
4	33	424	8	8	2	3	1	1	1	—	—	0.7 ± 0.4	1.0 ± 0.5	0.2 ± 0.2	1.9 ± 0.7
5	25	281	5	5	2	1	2	—	—	—	—	1.4 ± 0.7	0.4 ± 0.4	—	1.8 ± 0.8
6	29	445	10	10	4	3	1	1	1	—	—	1.1 ± 0.5	0.9 ± 0.4	0.2 ± 0.2	2.2 ± 0.7
7	26	275	8	8	1	4	1	1	1	—	—	0.7 ± 0.5	1.8 ± 0.8	0.4 ± 0.4	3.0 ± 1.0

№ точки	Просмотрены и изучены				Число нарушений							Спектр нарушений, % $\pm m$			Частота ана-телофаз с цитогенетическими нарушениями % $\pm m$
	Число корешков	Число ана-телофазных клеток	Аберрантные клетки	Общее число нарушений	m'	m''	f'	f''	g	s	3p	m' + f'	m'' + f''	g + s + 3p	
8	31	466	16	16	2	8	2	2	—	1	1	0.9 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 0.7	0.4 $\pm$ 0.3	3.4 $\pm$ 0.8*
9	34	441	27	29	6	5	5	5	4	4	—	2.5 $\pm$ 0.7*	2.3 $\pm$ 0.7*	1.8 $\pm$ 0.6	6.0 $\pm$ 1.1**
10	37	408	30	30	5	11	2	5	3	4	—	1.7 $\pm$ 0.6	4.0 $\pm$ 1.0***	1.7 $\pm$ 0.6	7.4 $\pm$ 1.3**
11	23	228	24	24	7	9	2	4	1	1	—	4.0 $\pm$ 1.3*	5.7 $\pm$ 1.5**	0.9 $\pm$ 0.6	10.5 $\pm$ 2.0**
12	40	627	56	59	9	32	4	5	5	5	1	2.1 $\pm$ 0.6*	6.0 $\pm$ 1.0***	1.8 $\pm$ 0.5	9.0 $\pm$ 1.1**
13	22	256	31	33	12	11	1	5	2	2	—	5.0 $\pm$ 1.4**	6.3 $\pm$ 1.5***	1.6 $\pm$ 0.8	12 $\pm$ 2.0**
14	20	266	36	36	3	16	4	8	4	1	—	2.6 $\pm$ 1.0*	9.0 $\pm$ 1.8***	1.9 $\pm$ 0.8	13.5 $\pm$ 2.1**
15	47	532	73	74	11	31	13	9	3	7	—	4.5 $\pm$ 0.9***	7.5 $\pm$ 1.0***	1.9 $\pm$ 0.6*	13.7 $\pm$ 1.5**
16	30	632	62	63	6	32	3	4	3	10	5	1.4 $\pm$ 0.5	5.7 $\pm$ 1.0***	2.8 $\pm$ 0.7**	10 $\pm$ 1.2**
17	28	482	69	76	10	19	9	14	2	18	4	4.0 $\pm$ 0.9***	6.8 $\pm$ 1.1***	5.0 $\pm$ 1.0***	14.3 $\pm$ 1.6**
18	45	747	94	100	18	37	9	10	5	17	4	3.6 $\pm$ 0.7***	6.3 $\pm$ 0.9***	3.5 $\pm$ 0.7***	12.7 $\pm$ 1.2**

Примечание. К — контроль; f' и f'' — одиночные и двойные фрагменты; m' и m'' — одиночные и двойные мосты; m' + f' — хроматидные мосты и фрагменты; m'' + f'' — хромосомные мосты и фрагменты; g — отстаивания хромосом; s — забегания хромосом; 3p — трехполюсные митозы.

Различия с контролем статистически значимы при уровне значимости: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Note. C — control; f' and f'' — single and double fragments; m' and m'' — single and double bridges; m' + f' — chromatide (single) bridges and fragments; m'' + f'' — chromosome (double) bridges and fragments; g — chromosome lags; s — overlapping chromosome; 3p—triple pole mitosis.

Significant difference from the control: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.001$.

представлены в табл. 5, из которой следует, что в условиях хронического облучения основной вклад (40–80%) в спектр структурных мутаций в популяциях тонконога тонкого вносят одиночные и двойные мосты. Вклад одиночных, двойных фрагментов и митотических аномалий менее 50% (табл. 5). Частота аберраций хроматидного и хромосомного типа статистически значимо превышала контрольный уровень на участках с поглощенной растениями дозой более 0.1 Гр, митотических аномалий — на участках с поглощенной дозой более 2.7 Гр (табл. 3, табл. 5).

Статистический анализ зависимостей “мощность поглощенной дозы—частота разных типов цитогенетических нарушений” свидетельствует о наличии точек перегиба, характеризующих резкое изменение частоты выхода данного типа нарушений с дозой (табл. 6). В частности, для частоты двойных мостов и фрагментов значение точки перегиба (232 мГр) и ее доверительный интервал (70–750 мГр) практически совпадают с показателями для частоты аберрантных клеток, что подчеркивает ведущий вклад этого вида цитогенети-

ческих нарушений в формирование аберрантных клеток.

Поскольку повышенная частота двойных мостов и фрагментов типична для облученных организмов [22], эти данные являются еще одним подтверждением радиационной природы наблюдаемых изменений. Для остальных цитогенетических эффектов связь с мощностью дозы несколько ниже, а для митотических аномалий значимость точки перегиба вообще не удалось показать. Наиболее сильная связь с мощностью дозы обнаружена для двойных мостов, дозовая зависимость для которых фактически повторяет зависимость для частоты аберрантных клеток (рис. 2, 4). Таким образом, в условиях загрязнения среды обитания тонконога тонкого преимущественно ^{90}Sr основной вклад в формирование цитогенетических эффектов вносят двойные мосты.

До точки перегиба частота всех видов цитогенетических нарушений не зависит от дозы (параметр a_2 не отличается статистически значимо от нуля ($a_2 = -0.222 - 0.193$ при значении t -критерия Стьюдента = $-0.236 - 0.784$ и уровне значимости

Таблица 6. Статистические оценки параметров зависимости цитогенетических нарушений от десятичного логарифма мощности поглощенной дозы**Table 6.** Statistical estimates of parameters of the dependence of cytogenetic abnormalities on decimal logarithm of the absorbed dose rate

Вид цитогенетических нарушений	Параметр	Параметр и его стандартная ошибка	Критерий Стьюдента	Уровень значимости, отн. ед.	Доверительный интервал параметра	
					нижний	верхний
Частота aberrантных клеток	a_1	3.734 ± 0.886	4.216	0.000	1.934	5.534
	a_2	0.711 ± 0.395	1.803	0.080	-0.062	1.485
	T_p	5.401 ± 0.215	24.764	0.000	4.958	5.844
	a_3	6.188 ± 0.854	7.248	0.000	4.453	7.923
Частота одиночных фрагментов и мостов	a_1	0.502 ± 1.151	0.436	0.665	-1.836	2.840
	a_2	-0.222 ± 0.941	-0.236	0.815	-2.134	1.690
	T_p	3.513 ± 1.265	2.777	0.009	0.942	6.084
	a_3	0.988 ± 0.248	3.988	0.000	0.484	1.491
Частота двойных фрагментов и мостов	a_1	1.402 ± 0.538	2.607	0.014	0.307	2.497
	a_2	0.193 ± 0.246	0.784	0.439	-0.308	0.694
	T_p	5.366 ± 0.250	21.503	0.000	4.858	5.875
	a_3	3.617 ± 0.614	5.894	0.000	2.367	4.868
Частота трехполосных митозов, забеганий и отставаний хромосом	a_1	0.323 ± 2.039	0.158	0.875	-3.868	4.513
	a_2	0.020 ± 1.041	0.019	0.985	-2.120	2.160
	T_p	4.350 ± 2.587	1.682	0.105	-0.968	9.667
	a_3	0.803 ± 0.217	3.708	0.001	0.358	1.249

$p > 0.44$). После точки перегиба ситуация кардинально меняется: значения тангенса угла наклона a_3 рассчитаны с высокой степенью надежности ($t > 3.7$ при $p < 0.001$). Таким образом, статистический анализ параметров зависимости “доза–эффект” по всем видам цитогенетических нарушений подтверждает наличие пороговой дозы, ниже которой частота нарушений не отличается от спонтанного уровня, а выше – возрастает с увеличением дозы. Тем не менее полученные результаты в силу неравномерного распределения экспериментальных данных в пределах исследуемого диапазона доз и присущей полевым наблюдениям неопределенности в оценках доз требуют дополнительного исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбранные для проведения исследований на площадке “4А” 38 экспериментальных точек (в том числе пять контрольных) не отличались друг от друга по почвенно-климатическим условиям и загрязнению тяжелыми металлами (табл. 4), но были контрастны по уровню радиоактивного загрязнения (табл. 2). Доминирующую роль в радиоактивном загрязнении площадки “4А” играет ^{90}Sr , удельная активность которого в отдельных

пробах растений достигала нескольких МБк/кг. Учитывая высокую подвижность ^{90}Sr в системе почва–растение [23], не удивительно, что основной вклад в дозовую нагрузку растений внесло внутреннее облучение ^{90}Sr (табл. 3). Исходя из однородности участков по почвенно-климатическим условиям и содержанию тяжелых металлов, можно утверждать, что наблюдаемые в популяциях тонконога цитогенетические эффекты являются следствием радиационного воздействия.

По мнению МКРЗ [4], значимые изменения в популяциях злаковых растений начинаются с годовой дозы ~ 3.65 Гр. Поэтому радиационное воздействие на природные популяции тонконога на площадке “4А”, где проводили испытания боевых радиоактивных веществ, было достаточно высоким для индукции значительных биологических эффектов. Действительно, частота цитогенетических нарушений в проростках семян на участках с поглощенной дозой выше 250 мГр статистически значимо превышала уровень контроля и увеличивалась до 15% (табл. 5). Впервые по данным полевых исследований установлена пороговая доза, ниже которой частота цитогенетических нарушений не превышает статистически значимо спонтанный уровень. Этот результат

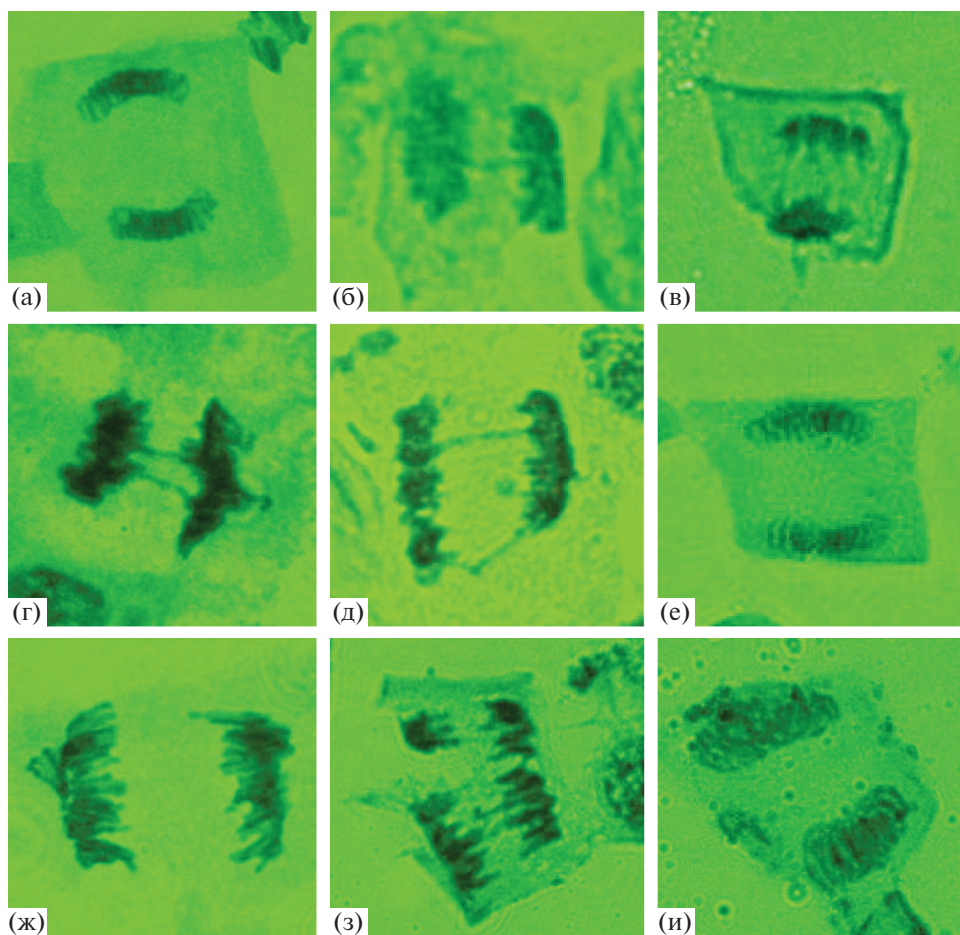


Рис. 3. Цитогенетические аномалии в ана-телофазных клетках тонконога с площадки “4А”: а — нормальная анафаза; б — одиночный мост; в — одиночный мост и забегание хромосомы (сложное нарушение); г — двойной мост и забегания хромосом (сложное нарушение); д — двойной мост; е — двойной фрагмент; ж — забегания хромосом, з — трехполюсный митоз; и) отставания хромосом.

Fig. 3. Cytogenetic abnormalities in the ana-telophase cells of crested hairgrass growing in the “4A” site: a — normal ana-telophase cell; b — single bridge; c — single bridge and chromosome overlapping (complex abnormalities); d — double bridge and chromosome overlapping (complex abnormalities); e — double bridge; f — double fragment; g — chromosome overlapping, h — triple pole mitosis; i — chromosome lagging.

имеет важное значение для развития системы радиационной защиты биоты. Однако полученные результаты, в силу недостаточной статистической нагруженности и присущей полевым наблюдениям неопределенности в оценках доз, требуют дополнительного исследования.

Ранее пороговый характер дозовой зависимости был установлен нами в лабораторных экспериментах с облучением семян пшеницы [24], семян [25] и проростков ячменя [26]. Представленные в работе [27] результаты эксперимента с корневым поступлением радионуклидов ^{90}Sr в растения ячменя также позволяют предположить наличие дозозависимого участка по частоте клеток с абберациями вплоть до 0.2 Гр (в нашем случае 0.25 Гр) с последующим линейным ростом до 2.4 Гр, после чего частота цитогенетических нарушений выходит на плато. В нашем исследо-

вании прирост частоты цитогенетических нарушений с дозой также резко замедляется, начиная с доз порядка 4 Гр. Однако имеющихся в нашем распоряжении данных оказалось недостаточно, чтобы обосновать статистически значимое плато в диапазоне 4–15 Гр. Тем не менее сопоставление выявленной в ходе настоящего исследования формы эмпирической дозовой зависимости с полученными ранее результатами показало, что кривые имеют схожий вид. Результаты различаются лишь значениями доз, при которых происходит выход на плато (2.4 Гр в работе [27], 4 Гр в нашем случае). При этом надо учитывать, что ячмень гораздо чувствительнее тонконога к действию ионизирующего излучения [28], а цитогенетические эффекты в работе [27] оценивались в более чувствительной фазе мейоза.



Рис. 4. Зависимость частоты двойных мостов от поглощенной дозы на экспериментальных участках СИП.

Fig. 4. The relationship between the frequency of double bridges and the absorbed dose at the experimental sites of the STS.

Таким образом, в ходе исследования цитогенетических эффектов у тонконога, произрастающего в местах испытания боевых радиоактивных веществ, установлена нелинейная зависимость между частотой цитогенетических нарушений в апикальной меристеме корешков проростков семян и дозой, поглощенной критическими органами растений. В диапазоне доз 0.14–250 мГр частота цитогенетических эффектов не отличается от контрольного уровня, т.е. установлен порог для данного типа эффектов. Превышение пороговой дозы ведет к линейному росту частоты цитогенетических нарушений вплоть до 15%. Основной вклад в формирование цитогенетических эффектов вносят двойные мосты, что служит еще одним подтверждением радиационной природы наблюдаемых изменений.

Сложившаяся на территории СИП уникальная радиоэкологическая ситуация, характеризующаяся значительным диапазоном уровней радиоактивного загрязнения, широким спектром радионуклидов, наличием участков с доминирующим вкладом излучений разного типа в формирование дозовой нагрузки на объекты живой природы, а также климатическими особенностями данного региона, предоставляет широкие возможности для изучения биологических эффектов в биоценозах, подвергающихся хроническому радиационному воздействию на фоне экстремальных условий среды обитания. Населяющие в настоящее время территорию СИП организмы являются потомками растений и животных, ис-

пытывавших острое радиационное воздействие в период проведения ядерных испытаний и в течение многих поколений подвергавшихся хроническому облучению. Очевидна ценность получаемых в таких условиях данных как для научного обоснования оценок риска радиационного воздействия для человека и живой природы, так и для понимания сложных процессов, происходящих в биосфере в условиях увеличивающегося техногенного воздействия.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам отдела аналитических исследований за проведение спектрометрических и элементных анализов, а также сотрудникам отдела комплексных исследований экосистем Института радиационной безопасности и экологии за помощь в организации и проведении радиоэкологических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Логачёв В.А.* Ядерные испытания СССР. Семипалатинский полигон: факты, свидетельства, воспоминания. Обеспечение общей и радиационной безопасности ядерных испытаний. М.: ФУ Медбиоекстрем, 1997. 319 с. [*Logachyov V.A.* Yadernye ispytaniya SSSR. Semipalatinskij poligon: fakty, svidetel'stva, vospominaniya. Obespechenie obshchej i radiacionnoj bezopasnosti yadernyh ispytaniy. M.: FU Medbioekstrem, 1997. 319 p. (In Russian)]
2. *Мозолин Е.М., Гераськин С.А., Минкенова К.С.* Радиобиологические эффекты у растений и животных Семипалатинского испытательного полигона (Казахстан) // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 4. С. 422–431. [*Mozolin E.M., Geras'kin S.A., Minkanova K.S.* Radiobiologicheskie efekty u rastenij i zhivotnyh Semipalatinskogo ispytatel'nogo poligona (Kazakhstan) // Radiac. biologiya. Radioekologiya. 2008. V. 48. № 4. P. 422–431. (In Russian)]
3. *Кундузбаева А.Е., Кабдыракова А.М., Лукашенко С.Н., Магашева Р.Ю.* Сравнительная оценка форм нахождения радионуклидов в почвах некоторых участков территории СИП // Актуальные вопросы радиоэкологии Казахстана: Сборник трудов Национального ядерного центра Республики Казахстан за 2011 г. Т. 2. Вып. 3. Павлодар: Дом печати, 2011. С. 101–119. [*Kunduzbaeva A.E., Kabdyrakova A.M., Lukashenko S.N., Magasheva R.Yu.* Sravnitel'naya ocenka form nahozhdeniya radionuklidov v pochvah nekotoryh uchastkov territorii SIP // Aktual'nye voprosy radioekologii Kazakhstana: Sbornik trudov Nacional'nogo yadernogo centra Respubliki Kazakhstan za 2011 g. V. 2. № 3. Pavlodar: Dom pechati, 2011. P. 101–119. (In Russian)]
4. *Осинцев А.Ю., Сальменбаев С.Е.* Исследование характера и уровней радиоактивного загрязнения площадки испытаний боевых радиоактивных веществ // Актуальные вопросы радиоэкологии Казахстана. Вып. 4. Т. 1. Павлодар: Дом печати, 2013.

- С. 189–201. [Osincev A.YU., Sal'menbaev S.E. Issledovanie haraktera i urovnej radioaktivnogo zagryazneniya ploshchadki ispytaniy boevykh radioaktivnykh veshchestv // Aktual'nye voprosy radioekologii Kazahstana. V. 1. № 4. Pavlodar: Dom pechaty, 2013. P. 189–201. (In Russian)]
5. ICRP Publication 108. Environmental protection: the concept and use of reference animals and plants. Annals ICRP 38. 2009. P. 1–242.
 6. Гераськин С.А., Мозолин Е.М., Дикарев В.Г. и др. Цитогенетические эффекты в популяциях *Koeleria gracilis* Pers. с территории Семипалатинского испытательного полигона // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 2. С. 147–157. [Geras'kin S.A., Mozolin E.M., Dikarev V.G. et al. Cito-geneticheskie efekty v populyatsiyah *Koeleria gracilis* Pers. s territorii Semipalatinskogo ispytatel'nogo poligona // Radiac. biologiya. Radioekologiya. 2009. V. 49. №2. P. 147–157. (In Russian)]
 7. Назарбаев Н.А., Школьник В.С., Батырбеков Э.Г. и др. Проведение комплекса научно-технических и инженерных работ по приведению бывшего Семипалатинского испытательного полигона в безопасное состояние (монография). Т. 1. Павлодар: Дом Печати, 2016. 320 с. [Nazarbaev N.A., Shkol'nik V.S., Batyrbekov E.G. i dr. Provedenie kompleksa nauchno-tekhnicheskikh i inzhenernykh rabot po privedeniyu byvshego Semipalatinskogo ispytatel'nogo poligona v bezopasnoe sostoyanie (monografiya). V. 1. Pavlodar: Dom Pechati, 2016. 320 p. (In Russian)]
 8. Актуальные вопросы радиоэкологии Казахстана. Радиоэкологическое состояние “Северной” части территории Семипалатинского испытательного полигона / Под ред. С.Н. Лукашенко. Павлодар: Дом печати, 2010. Вып. 1. 234 с. [Aktual'nye voprosy radioekologii Kazahstana. Radioekologicheskoe sostoyanie “Severnoy” chasti territorii Semipalatinskogo ispytatel'nogo poligona / Pod red. S.N. Lukashenko. V. 1. Pavlodar: Dom pechaty, 2010. 234 p. (In Russian)]
 9. Карамышева З.В., Рачковская Е.И. Ботаническая география степной части Центрального Казахстана. Л.: Наука, 1973. 277 с. [Karamysheva Z.V., Rachkovskaya E.I. Botanicheskaya geografiya stepnoj chasti Central'nogo Kazahstana. L.: Nauka; 1973. 277 p. (In Russian)]
 10. Власова Н.В. Флора Сибири. Т. 2. Новосибирск: Наука, 1990. 361 с. [Vlasova N.V. Flora Sibiri. V. 2. Novosibirsk: Nauka, 1990. 361 p. (In Russian)]
 11. Инструкция и методические указания по наземному обследованию радиационной обстановки на загрязненной территории. Межведомственная комиссия по радиационному контролю природной среды при Госкомгидромете СССР. М., 1989. 118 с. [Instrukciya i metodicheskie ukazaniya po nazemnomu obsledovaniyu radiacionnoj obstanovki na zagryaznenoj territorii. Mezhhvedomstvennaya komissiya po radiacionnomu kontrolyu prirodnoj sredy pri Goskomgidromete SSSR. M.: 1989. 118 p. (In Russian)]
 12. МИ 5.06.001.98 РК Активность радионуклидов в объемных образцах. Методика выполнения измерений на гамма-спектрометре. МИ 2143-91. 18 с. [МИ 5.06.001.98 РК Aktivnost' radionuklidov v ob'emnykh obrazcah. Metodika vypolneniya izmerenij na gamma-spektrometre. MI 2143-91. 18 p. (In Russian)]
 13. Методика измерения активности радионуклидов с использованием сцинтилляционного бета-спектрометра с программным обеспечением “Прогресс” МВИ №40090.4Г006, Менделеево. 20 с. [Metodika izmereniya aktivnosti radionuklidov s ispol'zovaniem scintillyacionnogo beta-spektrometra s programmym obespecheniem “Progress” MVI №40090.4G006, Mendeleev. 20 p. (In Russian)]
 14. Handbook of Parameter Values for the Prediction of Radionuclide Transfer in Terrestrial and Freshwater Environments Technical Reports Series No. 472. Vienna: IAEA, 2010. 194 p.
 15. Подготовка проб для элементного анализа методом автоклавного разложения. Рабочая инструкция. РИ 03-02-03 (А). Курчатов: ИРБЭ НЯЦ РК, 2014. 12 с. [Podgotovka prob dlya elementnogo analiza metodom avtoklavnogo razlozheniya. Rabochaya instrukciya. RI 03-02-03 (A). Kurchatov: IRBE NYAC RK, 2014. 12 p. (In Russian)]
 16. Рабочая инструкция. Проведение элементного анализа проб растений методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на масс-спектрометре ELAN 9000. Курчатов, 2018. 25 с. [Rabochaya instrukciya. Provedenie elementnogo analiza prob rastenij metodom mass-spektrometrii s induktivno svyazannoj plazмой na mass-spektrometre ELAN 9000. Kurchatov: 2018. 25 p. (In Russian)]
 17. Майсuryан Н.А. Практикум по растениеводству. М.: 1980. 447 с. [Majsuryan N.A. Praktikum po rastenievodstvu. M.: Kolos, 1980. 447 p. (In Russian)]
 18. Паушева З.В. Практикум по цитологии растений. М.: Колос, 1980. 225 с. [Pausheva Z.V. Praktikum po citologii rastenij. M.: Kolos, 1980. 225 p. (In Russian)]
 19. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высш. школа, 1990. 352 с. [Lakin G.F. Biometriya. M.: Vysshaya shkola, 1990. 352 p. (In Russian)]
 20. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. М.: Физматлит, 2006. 816 с. [Kobzar' A.I. Prikladnaya matematicheskaya statistika. M.: Fizmatlit; 2006. 816 p. (In Russian)]
 21. Добровольский В.С. Основы биогеохимии. М.: Академия, 2003. 400 с. [Dobrovol'skij V.S. Osnovy biogeo-himii. M.: Akademiya, 2003. 400 p. (In Russian)]
 22. Streffer C., Bolt H., Follesdal D. et al. Low dose exposures in the environment. Dose-effect relations and risk evaluation. Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 2004. 471 p.
 23. Burger A., Lichtscheidl I. Strontium in the environment: Review about reactions of plants towards stable and radioactive strontium isotopes // Sci. Total Environ. 2019. V. 653. P. 1458–1512.
 24. Гераськин С.А., Зяблицкая Е.Я., Удалова А.А. Закономерности индукции γ-излучением структурных мутаций в корневой меристеме проростков семян гексаплоидной пшеницы // Радиационная биология. Радиоэкология. 1995. Т. 35. Вып. 2. С. 137–149. [Geras'kin S.A., Zyblickaya E.Ya., Udalova A.A. Zakonomernosti induktsii γ-izlucheniem strukturnykh mutatsiy v kornevoy meristeme propostkov semian geksaploidnoy pshenitsy // Radiac. biologiya. Radioekologiya. 1995. T. 35. Vyp. 2. S. 137–149. (In Russian)]

- loidnoy pshenitsi // Radiac. biologiya. Radioekologiya. 1995. V. 35. № 2. P. 137–149. (In Russian)]
25. Гераськин С.А., Зяблицкая Е.Я., Удалова А.А. Закономерности выхода структурных мутаций в корневой меристеме облученных ионизирующим излучением семян ячменя // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т. 37. Вып. 1. С. 82–90. [Geras'kin S.A., Zyablickaya E.Ya., Udalova A.A. Zakonomernosti vihoda strukturnih mutatsiy v kornevoy meristeme obluchennykh ioniziruyushchim izlucheniem semian yachmenia // Radiac. biologiya. Radioekologiya. 1997. V. 37. № 1. P. 82–90. (In Russian)]
 26. Гераськин С.А., Дикарев В.Г., Удалова А.А., Дикарева Н.С. Закономерности индукции малыми дозами ионизирующего излучения цитогенетических повреждений в корневой меристеме проростков ячменя // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. Вып. 4. С. 373–383. [Geras'kin S.A., Dikarev V.G., Udalova A.A., Dikareva N.S. Zakonomernosti induktsii malymi dozami ioniziruyushchego izlucheniya citogeneticheskikh povrezhdeniy v kornevoy meristeme prorostkov yachmenia // Radiac. biologiya. Radioekologiya. 1999. V. 39. № 4. P. 373–383. (In Russian)]
 27. Зяблицкая Е.Я., Кальченко В.А., Алексахин Р.М., Зуев Н.Д. Кинетика формирования поглощенных доз и влияние хронического β -излучения на цитогенетические показатели и урожай у ячменя // Радиобиология. 1984. Т. 24. Вып. 6. С. 774–778. [Zyablickaya E.Ya., Kal'chenko V.A., Alekshin R.M., Zuev N.D. Kinetika formirovaniya pogloshchennykh doz i vliyanie hronicheskogo β -izlucheniya na citogeneticheskie pokazateli i urozhaj u yachmenia // Radiobiologiya. 1984. V. 24. №6. P. 774–778. (In Russian)]
 28. Преображенская Е.И. Радиоустойчивость семян растений. М.: Атомиздат, 1971. 239 с. [Preobrazhenskaya E.I. Radioustojchivost' semyan rastenij. M.: Atomizdat, 1971. 239 p. (In Russian)]

Cytogenetic Effects in Crested Hairgrass Populations from the Technical Site “4A” of the Semipalatinsk Nuclear Test Site where Combat Radioactive Substances Were Tested

K. S. Minkanova^a, Z. A. Baigazinov^a, S. A. Geras'kin^{b, #}, and A. N. Perevolotsky^b

^a Institute of Radiation Safety and Ecology, NNC, Kurchatov, Kazakhstan

^b Russian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Russia

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

An assessment of cytogenetic effects in the crested hairgrass was performed in 38 experimental points of the 4A site of the Semipalatinsk test site (Kazakhstan), which did not differ in soil characteristics and heavy metal contamination, but contrasted in level of radioactive contamination. At the “4A” site in 1954–1957 military radioactive substances were tested. Absorbed by plants doses at this site vary in the range of 0.00014–15 Gy, ⁹⁰Sr makes the main contribution. It was shown that the dose dependence splits into two sections, within which the nature of the change in the frequency of cytogenetic disorders with the dose is fundamentally different. In the range of 0.05–250 mGy, cytogenetic alterations frequency does not statistically significantly differ from the control level. The results obtained suggest the presence of a threshold dose below which the frequency of cytogenetic effects in natural plant populations remains at a spontaneous level. Increasing the dose above this limit leads to a linear increase in the frequency of cytogenetic abnormalities. The main contribution to the formation of cytogenetic effects is made by double bridges, which serves as additional evidence of the radiation nature of changes observed in the crested hairgrass populations.

Keywords: the Semipalatinsk test site, radioactive contamination, ⁹⁰Sr, cytogenetic abnormalities, crested hairgrass

ИЗУЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ

УДК 612.112.94: 576.3:614.876:539.1.047:57.087

МЕТОД БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОЗИМЕТРИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБЛУЧЕНИИ, ОСНОВАННЫЙ НА ОЦЕНКЕ УРОВНЯ CD3+CD4⁺ ЛИМФОЦИТОВ

© 2020 г. С. В. Осовец¹, В. Л. Рыбкина¹, Т. В. Азизова^{1,*}

¹ Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озёрск, Россия

*E-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 15.05.2019 г.

После доработки 20.09.2019 г.

Принята к публикации 20.11.2019 г.

Для разработки метода биологической дозиметрии были использованы результаты обследования 39 человек — бывших работников ПО “Маяк”, подвергшихся хроническому внешнему воздействию γ -излучения в течение трудовой деятельности. В качестве базовой математической модели для расчета накопленных доз γ -излучения использовали экспоненциальную зависимость “CD3+CD4⁺ лимфоциты—поглощенная доза”. Показано, что рассчитанные по экспоненциальной модели дозы хорошо согласуются с индивидуальными дозами для работников ПО “Маяк”, ранее определенными методом физической дозиметрии. Выявленная зависимость может быть использована в дальнейшем как калибровочная кривая для расчета оценок поглощенных доз при хроническом внешнем воздействии γ -излучения у работников атомной промышленности.

Ключевые слова: биологическая дозиметрия, биомаркер, Т-хелперы (CD3+CD4⁺), внешнее воздействие γ -излучения, экспоненциальная зависимость, калибровочная кривая

DOI: 10.31857/S0869803120030091

Несмотря на то что биодозиметрия, основанная на данных цитогенетических исследований, по-прежнему остается “золотым стандартом” биодозиметрии [1], в настоящее время предлагается большое количество молекулярно-генетических, белковых, метаболических, клеточных биомаркеров облучения, которые могут быть пригодны для биодозиметрии [2]. Среди клеточных биомаркеров воздействия ионизирующих излучений особое внимание уделяется исследованиям субпопуляций лимфоцитов, определение которых стало возможным благодаря достижениям в области проточной цитофлуориметрии.

Так, на культурах лимфоцитов человека была установлена обратная линейная зависимость экспрессии кластеров дифференцировки лимфоцитов, характеризующих их функции (CD8⁺ естественных киллеров, CD27⁺В-лимфоцитов) от дозы внешнего облучения [3, 4]. Предпринимались попытки исследовать профиль экспрессии генов *GADD45*, *CDKN1A*, *DDB2*, *PCNA*, *BAX* и *ATF3* в общей популяции лимфоцитов и в CD3+CD4⁺ субпопуляции. Так, в эксперименте с воздействием γ -излучения на мононуклеарные клетки крови *in vitro* рассматриваемая зависимость доза—эффект характеризовалась наибольшим коэффициентом корреляции для общей популяции лим-

фоцитов [5]. Комбинация поверхностного иммунофенотипирования вместе с внутриклеточной детекцией фокусов фосфорилирования H2AX использовалась для оценки доз внешнего воздействия γ -излучения. Лимфоциты периферической крови человека облучали в дозах 0–10 Гр. Все три исследованные субпопуляции лимфоцитов демонстрировали линейную дозовую зависимость, однако CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты экспрессировали фокусы фосфорилированного H2AX в 1.5 раза сильнее, чем CD19⁺ лимфоциты. По мнению авторов [6] этот метод может быть использован лишь для биоиндикации, а не для биодозиметрии из-за высоких индивидуальных различий показателей.

Результаты исследований жителей Хиросимы и Нагасаки, выживших после атомной бомбардировки (дозы острого облучения от 0 до 5.6 Гр), проведенных через 50–65 лет после воздействия радиации, показали зависимость от дозы снижение относительного содержания CD4⁺ лимфоцитов, CD4⁺CD45Ra⁺ наивных Т-хелперов и CD8⁺CD45RO⁺/CD62L⁺ наивных Т-киллеров. В то же время относительное содержание CD8⁺ клеток памяти и CD25⁺/CD127⁺ — регуляторных Т-клеток CD4⁺ в популяции повышалось с увеличением дозы облучения [7].

Исследовано состояние иммунитета и биомаркеров действия радиации у работников ПО “Маяк”, подвергшихся внешнему воздействию γ -излучения (0.47–5.09 Гр) и внутреннему облучению (α -частицы) от инкорпорированного плутония (0.01–1.01 Гр на красный костный мозг (ККМ)). Продemonстрировано зависимое от дозы внешнего воздействия γ -излучения снижение абсолютного содержания $CD3^+$ Т-лимфоцитов и зависимое от дозы внутреннего облучения ККМ (α -частицы) повышение относительного содержания НКТ-лимфоцитов [8]. Все вышеупомянутые исследования свидетельствуют о возможности использования анализа субпопуляционного состава лимфоцитов для биоиндикации и биодозиметрии ионизирующих излучений.

Следует также отметить, что принципиальное отличие биологической и физической дозиметрии заключается в том, что последняя исходит из физических характеристик облучения и, на основании измерений с последующим использованием дозиметрических моделей, дает усредненную или индивидуальную дозу облучения, в то время как биологическая дозиметрия основывается на анализе последствий (эффектов) радиационного воздействия на организм. Таким образом, биодозиметрический подход изначально имеет индивидуализированный характер, так как эффект радиационного воздействия опосредован специфическими характеристиками организма, включая индивидуальную радиочувствительность.

Целью настоящего исследования была разработка метода биологической дозиметрии на основе зависимости “ $CD3+CD4^+$ лимфоциты—поглощенная доза” для последующей оценки индивидуальных доз хронического внешнего воздействия γ -излучения у работников атомного производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В настоящее исследование было включено 39 человек — бывших работников ПО “Маяк”, подвергшихся в течение трудовой деятельности хроническому воздействию внешнего γ -излучения в диапазоне доз от 0.23 до 2.35 Гр (среднее — 0.90 Гр, медиана — 0.73 Гр, стандартное отклонение — 0.47 Гр). Распределение по половому составу: четыре женщины (~10%) и 35 мужчин (~90%). Средний возраст обследованных составил $82.2 \pm \pm 0.9$ лет, медиана 79.8 лет, стандартное отклонение 5.6 лет.

В исследовании были использованы оценки индивидуальных поглощенных доз, полученные и рассчитанные на основе дозиметрической системы работников ПО “Маяк” (MWDS), созданной в рамках российско-американского сотрудничества [9]. В исследование не включены лица, у которых на момент обследования были зарегистрированы злокачественные новообразования,

аутоиммунные и аллергические заболевания, острые воспалительные процессы и хронические заболевания в стадии обострения. Проект одобрен Наблюдательным советом по защите прав граждан, привлекаемых в качестве субъекта исследования в научно-исследовательских программах ФГУП ЮУрИБФ ФМБА России. Все включенные в исследование лица подписали “Информированное согласие на добровольное участие в исследовании” и “Согласие на обработку персональных данных”.

В качестве биомаркера хронического внешнего облучения было использовано относительное содержание Т-хелперов ($CD3+CD4^+$ — основной фенотипический признак Т-хелперов, т.е. Т-лимфоцитов, главной функцией которых является усиление адаптивного иммунного ответа).

Уровень экспрессии мембранных белков $CD3+CD4^+$ (кластеров дифференцировки) оценивался по относительному количеству Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), с использованием метода точной цитофлюориметрии [10].

Для проведения исследований методом точной цитофлюориметрии у привлеченных лиц был проведен сбор крови в количестве 5 мл от каждого человека в пробирки с литий-гепарином (“Sarstedt”, Германия). Затем в пробирку для цитометрического анализа помещали раствор моноклональных антител, меченных флюорохромом (BeckmanCoulter, США), в количестве 10 мкл; после этого добавляли 100 мкл образца периферической крови; перемешивали при помощи вихревого встряхивателя и инкубировали в защищенном от света месте в течение 30 мин; проводили лизис эритроцитов при помощи лизирующих растворов. Кластеры дифференцировки лимфоцитов $CD3+CD4^+$ были проанализированы на проточном цитофлюориметре EPICS XL (BeckmanCoulter, США) и автоматической рабочей станции Q-PREP (BeckmanCoulter, США).

В качестве базовой математической модели для построения калибровочной кривой зависимости $CD3+CD4^+$ -лимфоцит—поглощенная доза внешнего γ -излучения использовали экспоненциальную зависимость:

$$y = y_0 \exp(-bD), \quad (1)$$

где y — показатель $CD3+CD4^+$, %; y_0 — $CD3+CD4^+$ при $D = 0$; D — поглощенная доза внешнего излучения (Гр).

Помимо базовой экспоненциальной модели, описывающей зависимость “ $CD3+CD4^+$ —поглощенная доза” на имеющихся данных были предварительно протестированы линейная модель вида $y = a - bD$ и степенная модель вида $y = \alpha D^{-\beta}$, которые показали по сравнению с экспоненци-

альной моделью менее точное качество аппроксимации эмпирического материала.

Параметры экспоненциальной модели, после предварительной ее линеаризации, оценивали стандартным методом наименьших квадратов (МНК), а также методом ортогональной регрессии [11]. Для расчетов использовали стандартные программы STATISTICA и MathCAD.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для расчета параметров экспоненциальной модели (1) методами НК и ортогональной регрессии сначала линеаризировали данную зависимость, логарифмируя обе ее части. В результате получили линейную зависимость:

$$Y = A - BD, \quad (2)$$

где $Y = \ln(y)$, $A = \ln(y_0)$ и $B = b$.

Методом наименьших квадратов была получена линейная регрессия следующего вида:

$$Y = (4.109 \pm 0.028) - (0.329 \pm 0.028)D. \quad (3)$$

Расчеты методом ортогональной регрессии [11, 13] дали приблизительно такой же результат:

$$Y = (4.117 \pm 0.025) - (0.338 \pm 0.024)D. \quad (4)$$

Обе регрессионные модели (3) и (4) с эмпирическими точками представлены на рис. 1.

Из рисунка видно, что обе регрессионные прямые (метод НК — сплошная линия; метод ортогональной регрессии — пунктирная линия) очень близко аппроксимируют эмпирические данные.

Однако необходимо отметить, что по критерию S^2 (сумма квадратов отклонений эмпирических значений от расчетных величин), который характеризует качество аппроксимации, метод ортогональной регрессии дал более точные (~ на 10%) результаты по сравнению с обычным методом НК: $S_{\text{НК}}^2 = 0.219$ и $S_{\text{НК}}^2 = 0.243$. Помимо этого, в методе ортогональной регрессии прямая и обратная регрессия (в отличие от метода НК) совпадают между собой, что является существенным методологическим моментом в биологической дозиметрии [13].

Обе регрессии статистически значимы по F -критерию Фишера, а их параметры значимы по t -критерию ($p < 0.05$). Коэффициент детерминации (R^2) составил величину ~0.79. Таким образом, найдена статистически значимая экспоненциальная модель, которая позволяет получить из формулы (4) калибровочную кривую для оценки поглощенных доз внешнего γ -излучения методом биологической дозиметрии:

$$D_p = (12.180 \pm 0.074) - (2.958 \pm 0.211)Y, \quad (5)$$

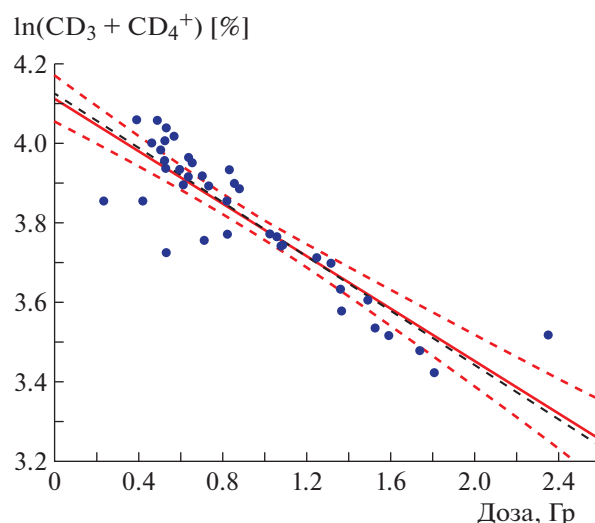


Рис. 1. Регрессионные зависимости $CD3+CD4^+$ лимфоциты—поглощенная доза.

Fig. 1. Regression $CD3+CD4^+$ levels—absorbed dose relationships.

где D_p — поглощенная доза (Гр), рассчитанная методом биологической дозиметрии; $Y = \ln(CD3 + CD4^+ \%)$.

В табл. 1 представлены сравнительные результаты расчетов поглощенных доз по зависимости (5) и доз, определенных физическим методом.

Из табл. 1, при сравнении $D_{\text{ф}}$ и D_p , видно, что дозы, рассчитанные с помощью зависимости (5), хорошо согласуются с эмпирическими дозами,

Таблица 1. Сравнение поглощенных доз внешнего воздействия γ -излучения, полученных физическим методом ($D_{\text{ф}}$, Гр) и методом биологической дозиметрии (D_p , Гр)
Table 1. Comparison between absorbed doses from gamma rays estimated with the physical dosimetry (D_{ph} , Gy) and with the biodosimetry technique (D_{est} , Gy)

N	$D_{\text{ф}}$	D_p	N	$D_{\text{ф}}$	D_p	N	$D_{\text{ф}}$	D_p
1	1.530	1.568	14	1.025	1.009	27	1.593	1.618
2	1.810	1.842	15	0.831	0.621	28	0.635	0.546
3	1.490	1.406	16	1.058	1.026	29	1.310	1.181
4	2.350	1.611	17	1.251	1.146	30	1.031	1.009
5	0.820	1.009	18	0.566	0.417	31	0.708	0.654
6	1.370	1.466	19	0.535	1.117	32	0.461	0.461
7	0.390	0.324	20	0.531	0.366	33	0.598	0.616
8	0.420	0.807	21	0.632	0.663	34	0.505	0.501
9	0.710	1.042	22	0.858	0.702	35	0.611	0.712
10	1.740	1.705	23	1.079	1.076	36	0.522	0.565
11	0.820	0.807	24	1.355	1.341	37	0.730	0.722
12	0.486	0.324	25	0.649	0.579	38	0.517	0.448
13	0.231	0.807	26	0.884	0.732	39	0.527	0.607

полученными физическим методом для работников ПО “Маяк”. Таким образом, задача построения калибровочной кривой для оценки поглощенных доз хронического внешнего облучения в первом приближении решена.

Оценка относительной погрешности оценки индивидуальных поглощенных доз хронического воздействия внешнего γ -излучения является отдельной и непростой задачей. Предварительные расчеты показывают, что в среднем такая ошибка составит ~50–60%. Это приблизительно в 2 раза меньше таковой, имеющей место при применении цитогенетического метода биологической индикации и дозиметрии, который использовался нами для аналогичных данных по хроническому облучению работников ПО “Маяк” [12, 13].

В дополнение к настоящему исследованию можно отметить, что снижение относительного содержания $CD3+CD4^+$ -лимфоцитов также наблюдали у жителей прибрежных сел р. Теча через 53–56 лет после начала хронического облучения [14, 15], но значимых зависимостей доза–эффект в этих исследованиях не выявлено. Сравнение наших результатов по хроническому внешнему облучению работников ПО “Маяк” с исследованием снижения относительного содержания $CD3+CD4^+$ -лимфоцитов при остром внешнем воздействии радиации на жителей Хиросимы и Нагасаки, которое было проведено спустя 40–50 лет после атомной бомбардировки [16], вряд ли является корректным в рамках настоящего исследования. Следует также отметить, что данный метод, как и подавляющее большинство биомаркеров, не является специфичным для радиационного воздействия. В дальнейшем, после завершения цитогенетических исследований для рассмотренного в данной работе контингента работников ПО “Маяк” (39 человек), предполагается использование комплексного подхода к биологической дозиметрии хронического внешнего γ -излучения, в какой-то мере по аналогии с ранее предложенным методом оценки аварийных доз внешнего облучения [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе экспоненциальной зависимости $CD3+CD4^+$ –поглощенная доза разработан метод биологической дозиметрии для последующей оценки индивидуальных доз суммарного хронического внешнего воздействия γ -излучения работников ПО “Маяк”. В первом приближении получена калибровочная кривая. Рабочий диапазон поглощенных доз внешнего воздействия γ -излучения, оцениваемых предложенным методом, составляет от 0 до 2.5 Гр. Сравнение доз, полученных физическим методом и методом биоло-

гической дозиметрии, показало хорошее соответствие между обоими методами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельников С.Б. Биологическая дозиметрия: Теоретические и практические аспекты. Минск: Белорусский комитет “ДзеціЧарнобыля”, 2002. 192 с. [Mel'nikov S.B. Biologicheskaya dozimetriya: teoreticheskie i prakticheskie aspekty. Minsk: Belorusskij komitet Deti Chernobylya, 2002. 192 p. (In Russian)]
2. BioDose-2008: The 8th International Symposium on EPR Dating and Dosimetry and 3rd Joint International Conference on Biodosimetry // Health Phys. 2010. V. 98. № 2. P. 93–457.
3. Vokurkova D., Sinkora J., Vavrova J., Rezacova M., Knizek J., Ostereicher J. CD8+ Natural Killer Cells Have a Potential of a Sensitive and Reliable Biodosimetric Marker in vitro // Physiol. Res. 2006. V. 55. P. 689–698.
4. Rehakova Z., Sinkora J., Vlkova M., Vokurkova D., Ostereicher J., Vavrova J., Driak D. CD27+ Peripheral Blood B-cells Are a Useful Biodosimetric Marker in vitro // Physiol. Res. 2008. V. 57. P. 589–600.
5. Riecke A., Rufa C.G., Cordes M. et al. Gene expression comparisons performed for biodosimetry purposes on in vitro peripheral blood cellular subsets and irradiated individuals // Radiat. Res. 2012. V. 178. № 3. P. 234–243.
6. Andrievski A., Wilkins R.C. The response of c-H2AX in human lymphocytes and lymphocytes subsets measured in whole blood cultures // J. Radiat. Biol. 2009. V. 85. № 4. P. 369–376.
7. Yamaoka M., Kusunoki Y., Kasaki F. et al. Decreases in percentages of naive CD4 and CD8 T cells and increases in percentages of memory CD8 T cell subsets in the peripheral blood lymphocyte populations of A-bomb survivors // Radiat. Res. 2004. V. 161. № 3. P. 290–298.
8. Rybkina V.L., Bannikova M.V., Adamova G.V. et al. Immunological markers of chronic occupational radiation exposure // Health Phys. 2018. V. 115. № 1. P. 108–113.
9. Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C. et al. Mayak Worker Dosimetry Study: An Overview // Health Phys. 2007. V. 93. № 3. P. 190–206.
10. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в медицине и биологии. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2013. 552 с. [Zurochka A.V., Hajdukov S.V., Kudryavcev I.V., Chereshevnev V.A. Protochnaya citometriya v medicine i biologii. Ekaterinburg: RIO UrO RAN, 2013. 552 p. (In Russian)]
11. Крамер Г. Математические методы статистики. М.: Мир, 1975. 648 с. [Kramer G. Matematicheskie metody statistiki. M.: Mir, 1975. 648 p. (In Russian)]
12. Osovets S.V., Sotnic N.V., Meineke V. et al. Threshold limits for exposure using mFISH // Health Phys. 2014. V. 106. № 6. P. 677–681.
13. Осовец С.В., Сотник Н.В., Азизова Т.В. и др. Возможности и ограничения биологической индикации и дозиметрии хронического облучения // Вопр. радиац. безопасности. 2015. № 1. С. 37–46. [Osovets S.V., Sotnik N.V., Azizova T.V. i dr. Vozmozhnosti i ograniчения biologicheskoy indikatsii i dozimetrii khronicheskogo oblucheniya // Voпр. радиац. безопасности. 2015. № 1. С. 37–46.]

- i ogranicheniya biologicheskoy indikacii i dozimetrii hronicheskogo oblucheniya // Voprosy radiacionnoj bezopasnosti. 2015. № 1. p. 37–46. (In Russian)]
14. Овчарова Е.А. Влияние низкоинтенсивного хронического радиационного воздействия на показатели иммунитета жителей прибрежных сел реки Теча в отдаленные сроки: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2006. 21 с. [Ovcharova E.A. Vliyanie nizkointensivnogo hronicheskogo radiacionnogo vozdeystviya na pokazateli immuniteta zhitelej pribrezhnyh sel reki Techa v otдалennye sroki: Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. M.: 2006. 21 p. (In Russian)]
 15. Аклеев А.В. Иммунный статус лиц, подвергшихся хроническому облучению // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2007. Т. 52. № 3. С. 5–9. [Akleev A.V. Immunnyj status lic, podvergshihysya hronicheskomu oblucheniyu // Med. radiologiya i radiac. bezopasnost'. 2007. V. 52. № 3. P. 5–9. (In Russian)]
 16. Kusunoki Y., Kyojumi S., Hirai Y., Suzuki T., Nakashima E., Kodama K., Seyama T. Flow Cytometry Measurements of Subsets of T, B NK Cells in Peripheral Blood Lymphocytes of Atomic Bomb Survivors // Radiat. Res. 1998. V. 150. P. 227–236.
 17. Осовец С.В., Азизова Т.В., Василенко Е.К. Метод биологической дозиметрии для оценки аварийных доз внешнего облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 1. С. 12–17. [Osovets S.V., Azizova T.V., Vasilenko E.K. Metod biologicheskoy dozimetrii dlya ocenki avarijnyh doz vneshnego oblucheniya // Radiac. biologiya. Radioekologiya. 2017. V. 57. № 1. P. 12–17. (In Russian)]

Biodosimetry technique based on CD3+CD4⁺ Lymphocyte Levels for Assessment of Chronic Radiation Exposure

S. V. Osovets^a, V. L. Rybkina^a, and T. V. Azizova^{a, #}

^a Southern Urals Biophysics Institute affiliated at the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ozyorsk, Russia

[#] E-mail: clinic@subi.su

39 former workers of the Mayak PA who had been occupationally exposed to gamma rays over prolonged periods were involved in the study aimed to develop a technique for biological dosimetry. An exponential relationship “CD3+CD4⁺ level—absorbed radiation dose” was set as a basic mathematical model for estimation of external exposure doses from gamma rays. The study demonstrated that doses estimated with the exponential model were consistent with individual doses that had been estimated with a physical dosimetry method for Mayak PA workers earlier. The observed relationship may be used as a calibration curve for estimation of absorbed doses of chronic external exposure from gamma rays accumulated by nuclear workers.

Keywords: biological dosimetry, T-helpers (CD3+CD4⁺), external γ -ray exposure, exponential relationship, calibration curve

РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 591.18:621.3.038.62:539.125.4:599.323.4:57.084.1::539.1.047

РАННИЕ ОТСРОЧЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ УСКОРЕННЫХ ИОНОВ УГЛЕРОДА И ПРОТОНОВ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ МЫШЕЙ

© 2020 г. С. С. Сорокина^{1,*}, С. И. Заичкина¹, О. М. Розанова¹, А. Е. Шемяков¹, Е. Н. Смирнова¹,
А. Р. Дюкина¹, А. Е. Мальков¹, В. Е. Балакин², В. А. Пикалов³

¹ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

² Физико-технический центр Физического института им. П.Н. Лебедева РАН, Протвино, Россия

³ Институт физики высоких энергий НИЦ “Курчатовский институт”, Протвино, Россия

*E-mail: sv0723@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.07.2019 г.

После доработки 03.07.2019 г.

Принята к публикации 18.09.2019 г.

Исследованы ранние отсроченные эффекты воздействия ускоренных ионов углерода и протонов на когнитивные функции мышей по тестам на общую исследовательскую активность, пространственное обучение, кратковременную и долговременную гиппокампзависимую память. Полученные результаты показали, что у животных, облученных как протонами, так и ионами углерода, не изменяются параметры поведения: уровень тревожности не увеличен, ярко выражена исследовательская модель поведения, не наблюдается дефицит гиппокампзависимой памяти. Однако в тесте долговременной памяти группа животных, облученная протонами, совершает меньшее число ошибок в нахождении скрытой норки-мишени, что может свидетельствовать о лучшем сохранении следов памяти.

Ключевые слова: ионы углерода, протоны, адронная радиотерапия, гиппокамп, когнитивные нарушения, память, мыши

DOI: 10.31857/S0869803120030145

Лучевая терапия вот уже более века является одним из наиболее эффективных методов лечения онкологических заболеваний. Каждый год более 200 тыс. пациентов подвергаются облучению головного мозга, во время которого окружающие опухоль здоровые ткани также подвергаются воздействию с возможностью развития у пациентов различных неврологических нарушений. Речь идет как об острой и хронической радиационно-индуцированной травме мозга, так и о радиационной энцефалопатии. Подобные нарушения клинически проявляются как фокальные неврологические дефициты, вторичная эпилепсия, психическое и поведенческое расстройства, повышенное внутричерепное давление и прогрессирующие нарушения гиппокампозависимого обучения и памяти, что значительно ухудшает качество продленной жизни пациентов [1]. В зависимости от срока проявлений клинических симптомов после курса лучевой терапии последствия классифицируются как острые, ранние отсроченные и поздние отсроченные повреждения [2]. Острое повреждение мозга проявляется во время и/или в течение нескольких дней после облуче-

ния. Раннее отсроченное повреждение происходит через 1.5–3 мес. после облучения, однако некоторые исследователи считают, что это время следует увеличить до 6 мес. [3]. Хотя оба типа этих повреждений могут приводить к серьезным последствиям для здоровья пациента, чаще всего они проходят после кратковременного направленного лечения. В отличие от них позднее отсроченное повреждение мозга обычно развивается спустя 6 мес. после облучения и считается необратимым, с прогрессирующим патогенезом [4].

В последнее десятилетие протонная и ионная терапия опухолей активно развивается и становится приоритетной среди лучевых способов борьбы с раком. За счет уникальных свойств тяжелых ионов, позволяющих с высокой точностью выгружать дозу в заданном объеме, можно эффективно подавлять рост опухолей, находящихся глубоко или в непосредственной близости от анатомических структур, чувствительных к облучению, при минимизации нагрузки на окружающие здоровые ткани [5]. Несмотря на то что большинство пациентов, в частности, с опухолями в области головы и шеи, подвергаются лучевой терапии

с использованием рентгеновских или γ -лучей, к настоящему времени накопилось большое количество сведений о преимуществах адронной терапии. В связи с этим все больше радиологических центров стараются перейти на использование интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT) на базе линейных ускорителей с выводом пучков протонов или ионов углерода, чтобы более безопасно и эффективно доставлять точные дозы облучения к опухоли при минимизации нагрузки на окружающие здоровые ткани [6]. На базе ФТЦ ФИАН (Протвино) в настоящее время работает комплекс протонной терапии “Прометеус”, специализирующийся на лечении опухолей в области головы и шеи человека и в то же время позволяющий проводить эксперименты на животных. В Центре коллективного пользования “Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70” на базе НИЦ “Курчатовский институт” — ИФВЭ (Протвино) интенсивно исследуется пучок ускоренных ионов углерода с энергией 450 МэВ/нуклон.

Следует отметить недостаточность систематических экспериментальных данных по биоэффектам протонов и ускоренных ионов углерода с разными характеристиками. Как следствие, отсутствуют фундаментальные основы специфики действия ускоренных частиц на критические структуры и процессы в различных органах и тканях при тотальном или локальном облучении в дозах, характерных для космического пространства, а также при стандартной лучевой терапии. Одной из проблем обобщения данных, полученных на разных ускорителях, являются резко отличающиеся технические возможности оборудования, которое формирует пучки частиц с разными физическими характеристиками, а также разные способы доставки дозы. Это требует экспериментальных исследований на конкретной установке при разных режимах облучения в условиях *in vivo*, что позволило бы в будущем быстрее адаптировать терапевтические установки для практических целей и варьировать подходы при лечении опухолей разных типов и локализаций. Литературные данные о влиянии разных видов высокоионизирующих излучений на когнитивные функции и нейрогенез лабораторных животных, облученных по схеме радиотерапии или при моделировании условий длительных космических полетов, достаточно немногочисленны, противоречивы и зависят от вида объекта, дозы, режима облучения, применяемых методик и сроков тестирования [7]. В ходе комплексного радиобиологического исследования ионов углерода ускорительного комплекса У-70 и тонкого сканирующего пучка протонов на установке “Прометеус” возникла возможность оценки влияния на поведение мышей этих видов облучения в поглощенных дозах, используемых в радиотерапии и моде-

лирующих радиационное воздействие на центральную нервную систему при длительных космических полетах.

Целью работы является оценка ранних отсроченных эффектов ускоренных ионов углерода и протонов на когнитивные функции мышей по тестам на общую исследовательскую активность, пространственное обучение, кратковременную и долговременную гиппокамповзависимую память.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Эксперименты проводили на двухмесячных самцах белых беспородных мышей колонии SHK (28–34 г). Животные содержались в клетках по 10 особей в стандартных условиях вивария ИТЭБ РАН и были разделены на три группы: необлученный контроль, облученные протонами и ускоренными ионами углерода. Исследование было одобрено Комиссией по биологической безопасности и биоэтике ИТЭБ РАН (протокол № 23). Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Федерации европейских научных ассоциаций по содержанию и использованию лабораторных животных в научных исследованиях (FELASA).

Животных наркотизировали ксилазин-золе-тиловой смесью и помещали в специальные кюветы. Для расчета плана облучения при помощи конусно лучевого компьютерного томографа получали трехмерные изображения кюветы с животным (рис. 1, а, б). Голову мышей облучали в дозе 1.8 Гр на протонном синхротроне (Комплекс протонной терапии “Прометеус”, ФТЦ ФИАН, Протвино) тонким пучком протонов с одного направления методом сканирования по заданному объему мишени в модифицированном пике Брэгга с энергией протонов на выходе ускорителя 85–100 МэВ и сигмой пучка 2.8–3.6 мм. Режим облучения — импульсный с длительностью 200 мс и циклом 2 с. При таком циклическом режиме работы установки каждый цикл протоны инжектируются в канал, ускоряются до заданной энергии и после этого выпускаются в заданную мишень. Мощность дозы составила 1.5 Гр/мин. Контроль дозы осуществляли клиническим дозиметром на основе алмазного детектора (ИФТП, Россия) и дозиметрической пленкой (Gafchromic radiotherapy film EBT2, США).

Другую группу животных подвергали тотальному воздействию ускоренных ионов углерода в модифицированном пике Брэгга в дозе 1.5 Гр в помещении временного радиобиологического стенда ускорительного комплекса У-70 (ИФВЭ НИЦ “Курчатовский институт”, Протвино). Энергия пучка на выходе ускорителя составила 450 МэВ/нуклон. На экспериментальную установку выводили до 1.0×10^9 ядер углерода в режи-

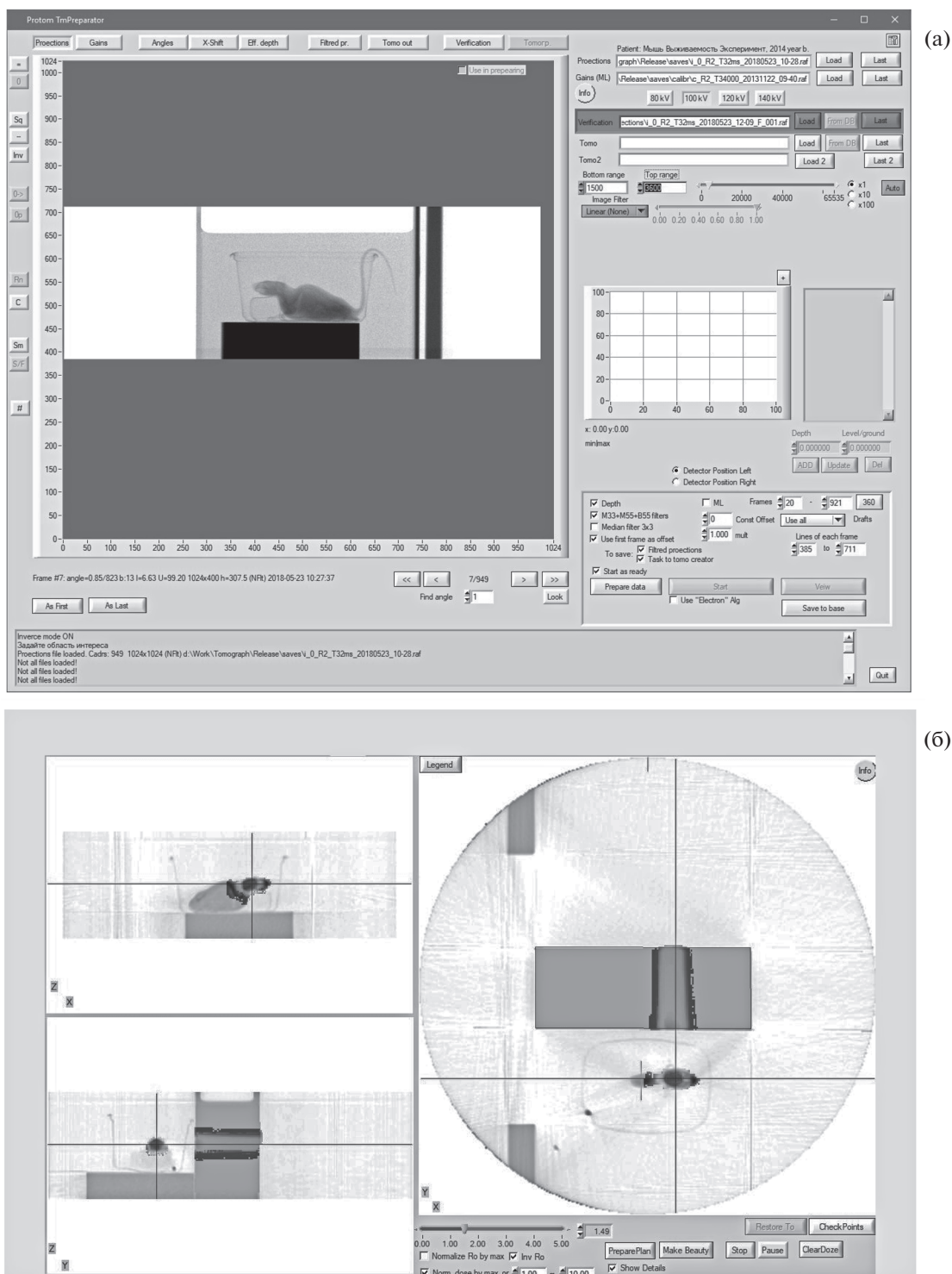


Рис. 1. Подготовка сеанса облучения животных на установке “Прометеус”: а – скриншот программы планирования при подготовке плана облучения животного; б – проекция животного, полученная при помощи встроенного конусно-лучевого компьютерного томографа.

Fig. 1. Preparation of an animal irradiation session at the “Prometeus” complex of proton therapy: а – screenshot of the planning program under a preparation of an animal exposure plan; б – projection of the animal obtained using the Cone Beam Computed Tomography.

ме медленного вывода с циклом 8 с, длительность вывода — 0,6 с. Мощность дозы составила 1,6 Гр/мин. Облучение проводили в однородном пучке, сформированным “воблер” магнитом. Сеанс облучения сопровождался дозиметрической пленкой “ЕВТЗ” (Gafchromic® film), закрепленной на торце контейнера с мышами со стороны падающего пучка, и контролировался при помощи нейтронного монитора — сферы из полиэтилена с детектором тепловых нейтронов внутри. Контрольных мышей также наркотизировали и подвергали “ложному” облучению с содержанием в тех же условиях, что и экспериментальные группы.

Через 3 мес. после облучения, что соответствует срокам ранних отсроченных повреждений, для оценки общей активности, пространственного обучения, кратковременной и долговременной гиппокамповозависимой памяти использовали следующий набор методик: тест открытого поля, тест на распознавание нового объекта и лабиринт Барнс. Установка “открытое поле” используется для определения уровня двигательной, ориентировочно-исследовательской активности, соотношения активных и пассивно-оборонительных реакций в умеренно стрессирующей обстановке [8]. Данный тест, предложенный С.С. Hall в 1936 г., позволяет оценить выраженность элементарных поведенческих актов у грызунов в стрессогенных условиях, возникающих в ответ на помещение лабораторного животного в установку, имеющую большую площадь и интенсивность освещения, чем клетка для его повседневного содержания. Большое число “побежек” в центр открытого поля свидетельствует о преобладании ориентировочно-исследовательского поведения над низким уровнем стресса у животных. Эмоциональный статус оценивается по таким критериям, как частота и продолжительность груминга, а также количество уринаций и дефекаций. Время наблюдения занимало 4 мин. Лабиринт Барнс используется для оценки пространственного обучения и памяти. Этот тест состоит из двух фаз — обучения в течение 3 дней и тестирования на 3-й и 9-й дни после обучения. Время наблюдения занимало 3 мин. Регистрируются пройденное расстояние, скорость и время, проведенное как в правильном секторе, так и в целом в течение сессии, а также время задержки до нахождения убежища. Умеренные отрицательные подкрепления (яркий свет, вентилятор) обеспечивают мотивацию для животного по поиску убежища. Будучи менее стрессогенным, он служит хорошей альтернативой тесту Морриса. Для исследования нарушений функций непространственной гиппокамповозависимой кратковременной памяти был применен тест распознавания нового объекта, который основан на запоминании знакомых объектов и естественном для грызунов предпочтении но-

визны, что позволяет выявить избирательное действие на внимание и эпизодическую память. В ходе эксперимента на этапах обучения и тестирования регистрируется совокупное время исследования знакомого и нового объектов и высчитывается коэффициент дискриминации (K_d). Тестирование проводилось в установке “открытое поле”, с которой животные уже были знакомы. Время наблюдения занимало 5 мин с интервалом между этапами в 15–20 мин. Все поведенческие тесты сопровождалось автоматическим видеотрекингом мышей с использованием специального программного обеспечения.

Анализ достоверности отличий между группами проводили с помощью U -критерия Манна–Уитни (уровень значимости $p < 0.05$). Статистическое сравнение кривых обучения проводили с использованием дисперсионного анализа ANOVA в программном пакете для статистического анализа IgorPro 8.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из гистограмм на рис. 2, а и б, животные, облученные как протонами, так и ионами углерода, были более активны (скорость перемещения и суммарное пройденное расстояние выше), они чаще выходили в центр открытого поля и проводили там больше времени по сравнению с необлученными контрольными животными (рис. 2, в, г). В дополнение для оценки исследовательской активности анализировали вертикальную активность по числу стоек, а для оценки эмоционального состояния животных анализировали количество актов груминга, дефекации и уринации. Животные после облучения ускоренными ионами углерода продемонстрировали более высокий уровень вертикальной активности ($p < 0.05$), в то время как по уровню беспособности облученные животные обеих групп не отличались от контроля (данные не проиллюстрированы). Суммарно полученные наблюдения могут свидетельствовать не только об увеличении локомоторной активности у облученных животных, но и о преобладании исследовательского поведения над оборонительной реакцией у группы мышей, облученных ускоренными ионами углерода.

На рис. 3, а представлены кривые обучения, демонстрирующие уменьшение времени поиска убежища и снижение числа ошибок (количество исследованных норок) при увеличении числа испытаний (девять сеансов). Все группы животных продемонстрировали хорошее обучение в течение 3 дней в лабиринте Барнс. Дисперсионный анализ кривых обучения по критерию времени поиска убежища выявил достоверные отличия в прохождении теста у облученных ионами углерода мышей. Мыши из этой группы быстрее других справлялись с нахождением убежища в первые

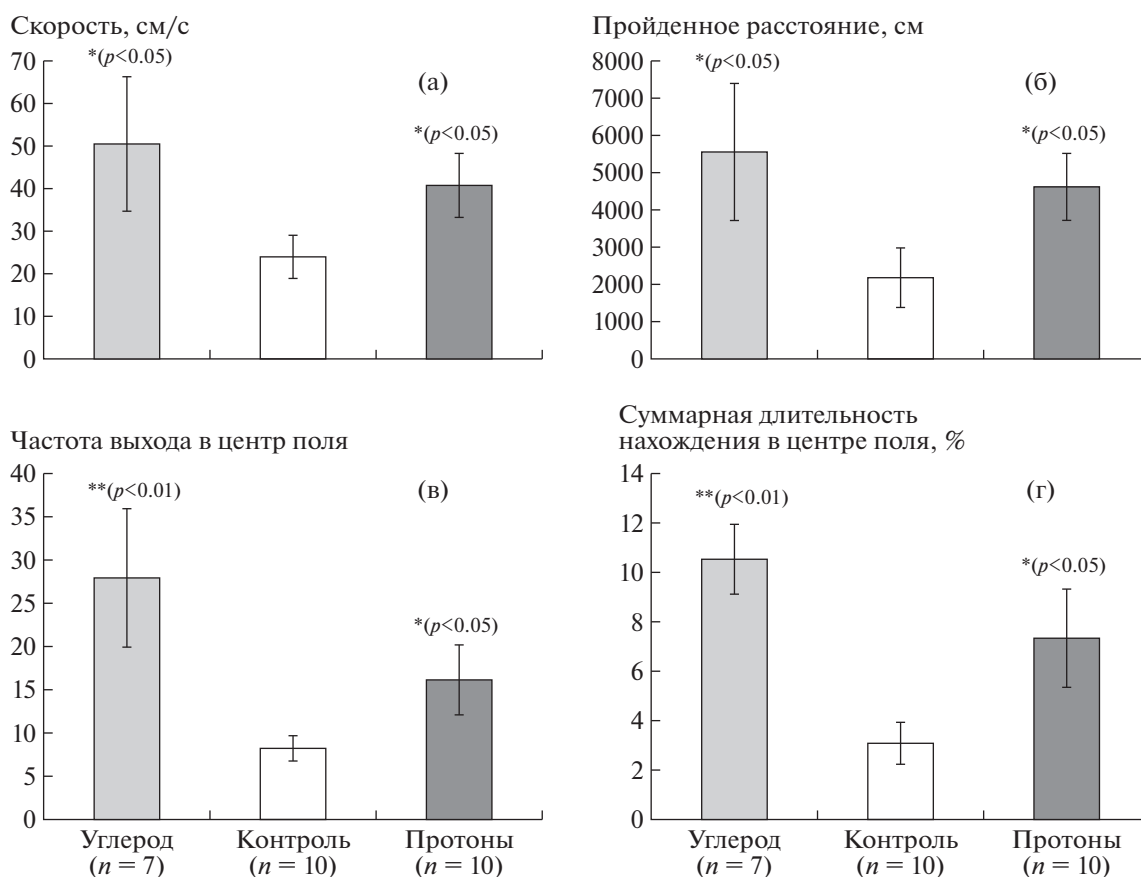


Рис. 2. Изменение ориентировочно-исследовательского и эмоционального поведения в тесте “открытое поле” у мышей, подвергнутых воздействию ускоренных ионов углерода и протонов: а – скорость, см/с; б – пройденное расстояние, см; в – частота выхода в центр поля; г – суммарная длительность нахождения в центре поля.

Fig. 2. Changes in exploratory and emotional behavior in the open field test in mice exposed to accelerated carbon ions and protons: а – velocity, cm/s; б – distance moved, cm; в – frequency of access to the center of the open field; г – total (cumulative) duration of the stay in the center of the open field.

дни тестирования, однако динамика приобретения навыка по поиску убежища была медленнее по сравнению с контрольной и облученной протонами группами, с более длительным поиском в начале обучения. Следует заметить, что при анализе числа ошибок – неверно исследованных нор (без убежища) – не было обнаружено отличий между экспериментальными группами (рис. 3, б). Все мыши совершали одинаковое число ошибок на каждом этапе обучения. Более быстрое прохождение лабиринта группой мышей после облучения ускоренными ионами углерода, вероятно, связано не с улучшением обучаемости и долговременной памяти, а скорее с более выраженной исследовательской активностью и высокой скоростью перемещения по лабиринту. Задержка до нахождения норки-мишени в конце обучения во всех группах была одинакова, что свидетельствует об одинаковом уровне приобретенного навыка перед финальным тестированием.

Как следует из рис. 4, при проведении теста на долговременную память животные, облученные протонами, показали меньшее число ошибок в нахождении норки-мишени по сравнению с контрольной группой и животными, облученными ускоренными ионами углерода.

При проведении теста на распознавание нового объекта было выявлено, что при замене старого объекта на новый частота подходов и время нахождения у нового объекта наиболее выражены у необлученной группы мышей. Анализ предпочтения новизны при тестировании показал, что коэффициент дискриминации (K_d) для контрольных мышей, а также групп, облученных ускоренными ионами углерода и протонами, через 3 мес. после облучения составил 0.270, 0.167 и 0.032 соответственно. Следовательно, через 3 мес. после облучения во всех исследованных группах не было выявлено нарушений непространственной гиппокампопосредованной кратковременной памяти: животные проводили гораздо боль-

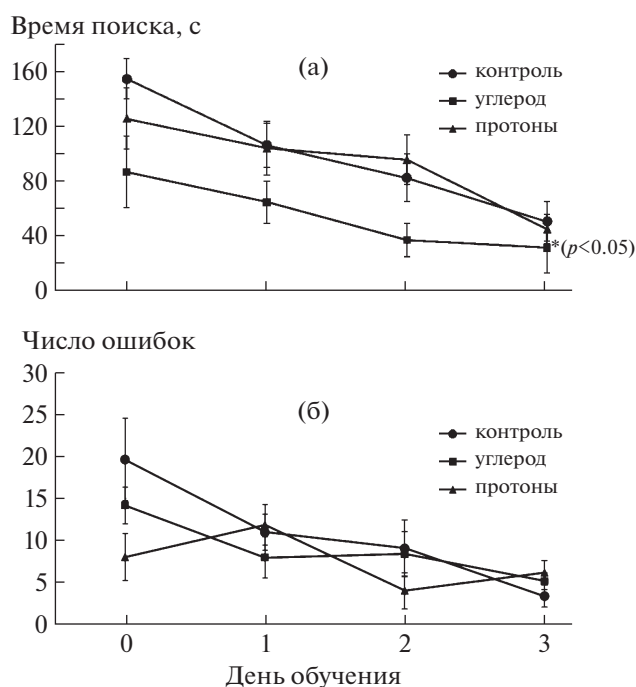


Рис. 3. Изменение показателей обучения мышей, подвергнутых воздействию ускоренных ионов углерода и протонов, в лабиринте Барнс: а – время поиска убежища, с; б – число ошибок.

Fig. 3. Change in learning outcomes of mice exposed to accelerated carbon and proton ions in the Barnes maze: а – latency to goal box, s; б – number of incorrect hole pokes.

ше времени, исследуя новый объект, чем знакомый на этапе тестирования, при этом в группе, облученной протонами, предпочтение новизны у мышей было наименее выражено (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Лучевая терапия широко используется для лечения рассеянного первичного и метастатического рака мозга, при этом у многих пациентов, проживших более 6 мес. после лечения, развиваются впоследствии хронические радиационно-индуцированные нарушения ЦНС. Особенно это актуально при лучевой терапии опухолей головного мозга у детей, после которой на фоне увеличения длительности жизни часто существенно ухудшается ее качество из-за когнитивных нарушений. Хотя патогенез этих нарушений остается до конца неизвестным, одним из основных механизмов может быть снижение нейрогенеза в гиппокампе. Крайне мало клинических и экспериментальных данных о влиянии облучения протонами и ионами углерода в терапевтических дозах на различные когнитивные функции и их связь с нейрохимическими процессами в разных отделах мозга, особенно в ранние отдаленные сроки после воз-

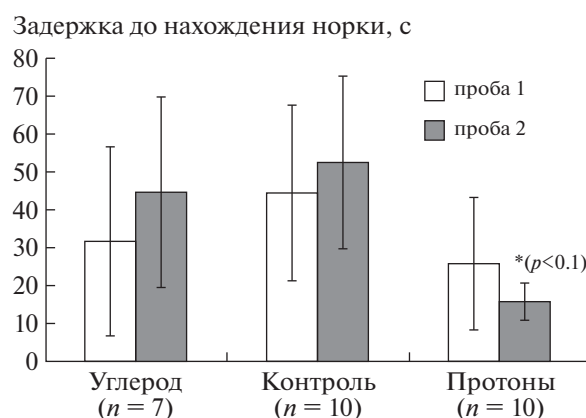


Рис. 4. Влияние ускоренных ионов углерода и протонов на пространственную память мышей в лабиринте Барнс. Проба 1 – тестирование животных в лабиринте на 3-й день после обучения; проба 2 – тестирование животных в лабиринте на 9-й день после обучения.

Fig. 4. The effect of accelerated carbon ions and protons on the spatial memory of mice in the Barnes maze. Probe 1 – testing animals in the maze on the 3rd day after learning; probe 2 – testing animals in the maze on day 9 after learning.

действия, по сравнению с большим количеством работ по влиянию рентгеновского излучения. Так, в работе [9] головной мозг самцов мышей линии C57BL/J6 в возрасте 21 дня облучили в диапазоне доз 2–10 Гр рентгеновского излучения, через 48 ч после чего был проведен иммуногистохимический анализ. Было показано, что количество пролиферирующих клеток зубчатой субгранулярной зоны гиппокампа и их потомства, незрелых нейронов, уменьшалось дозозависимым образом. После облучения мышей в дозе 5 Гр и окрашивания пролиферирующих клеток BrdU через 1 и 3 мес. было обнаружено, что облучение значительно уменьшило производство новых нейронов, но не изменяло глиальные компоненты головного мозга. Было отмечено, что сниженный нейрогенез связан с хронической воспалительной реакцией, что через 3 мес. после облучения стало клинически сопровождаться дефицитом пространственной памяти. Эти данные подтвердили, что облучение молодых животных вызывает долгосрочное ухудшение нейрогенеза, которое обуславливает в дальнейшем гиппокампазависимый дефицит памяти.

В нашей работе облучение самцов мышей в возрасте 2 мес. проводили ускоренными ионами углерода totally и тонким сканирующим пучком протонов – краниально. Было выявлено, что через 3 мес. после воздействия модель поведения животных не изменяется: уровень тревожности не увеличен, животные проявляют высокую локомоторную активность с вероятным усилением

исследовательского поведения, не наблюдается дефицит кратковременной и долговременной гиппокамповозависимой памяти. Интересно, что в тесте Барнс при оценке долговременной памяти группа животных, облученная локально протонами, совершает достоверно меньшее число ошибок в нахождении скрытой норки-мишени, по сравнению с контрольными животными и группой мышей, облученной тотально ускоренными ионами углерода. Это может свидетельствовать как о лучшем сохранении следов памяти, так и о снижении афферентной генерализации, когда животные более целенаправленно реагируют на условные раздражители, при этом более оперативно решая поставленную задачу [10]. Кроме того, в работах Rabin с коллегами было показано, что облучение всего организма вызывает более существенные нарушения в работе ЦНС по сравнению с локальным облучением головы в эквивалентных значениях доз [11]. Аналогичные результаты были получены при облучении крыс протонами с энергией 165 МэВ в дозе 1.5 Гр, что вызывало улучшение рабочей памяти животных, однако этот эффект инвертировался при увеличении дозы до 3 Гр [12]. Кроме того, в модельных экспериментах на обезьянах, облученных высокоэнергетическими протонами и ионами углерода, было продемонстрировано, что облучение головы протонами в дозе 3 Гр не вызывало каких-либо существенных изменений как в когнитивных функциях животного, так и концентрациях моноаминов и их метаболитов в периферической крови. При этом воздействие ионов углерода в дозе 1 Гр привело к значительному ухудшению когнитивных функций и значительному снижению концентрации метаболитов серотонина в крови обезьян [13]. В работе [14] было изучено влияние облучения протонами в дозах 1 и 2 Гр в пике Брэгга с энергией 170 МэВ на процессы обучения, воспроизведения навыков и концентрации моноаминов и их метаболитов в гиппокампе и других структурах головного мозга крыс Вистар. При облучении в дозе 2 Гр наблюдалась тенденция к прогрессированию нарушений функционирования долговременной рабочей памяти, уже сформированной к моменту облучения. В то же время облучение в дозе 1 Гр приводило к менее значительному ухудшению — снижение коэффициента обучения не достигало значимого уровня. Облучение протонами в обеих дозах не влияло на выработку и воспроизведение рефлекса пассивного избегания. Авторы отмечают уменьшение концентрации катехоламинов в префронтальной коре и концентрации 3-МТ — метаболита дофамина в стриатуме, при этом во всех остальных структурах, в том числе гипоталамусе, значимых изменений не обнаружено. При исследовании тотального действия ускоренных ионов углерода с энергией 500 МэВ в дозе 1 Гр было показано, что

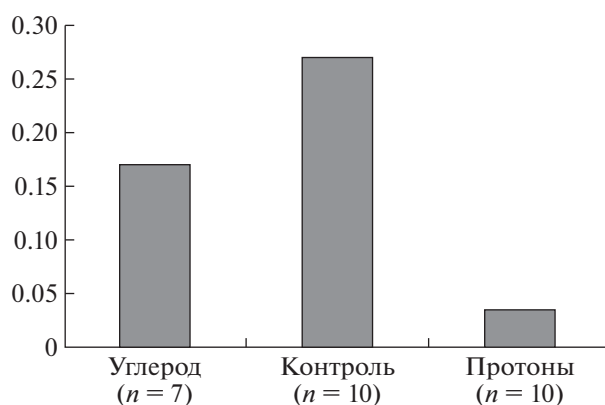


Рис. 5. Влияние ускоренных ионов углерода и протонов на непространственную кратковременную память мышей: средние значения коэффициента дискриминации по тесту распознавания новых объектов. $C_D = t(A2) - t(A1) / t(A2) + t(A1)$, где $t(A2)$ — суммарное время, проведенное у нового объекта, а $t(A1)$ — суммарное время, проведенное у старого объекта. Значения $C_D > 0.1$ означают, что животное различает новый и старый объекты.

Fig. 5. The effect of accelerated carbon ions and protons on the non-spatial short-term memory in mice: average values of the discrimination coefficient using the novel objects recognition test. $C_D = t(A2) - t(A1) / t(A2) + t(A1)$, where $t(A2)$ is the total exploration time for new object, and $t(A1)$ is the total exploration time for old object. Values of $C_D > 0.1$ mean that the animal distinguishes the new and old objects.

через 30 и 90 сут после облучения в головном мозге крыс происходят изменения в работе норадреналин-, дофамин- и серотонинэргических систем. Наибольшие различия наблюдались в префронтальной коре и гипоталамусе, что указывает на важную роль этих отделов мозга в реализации поздних эффектов воздействия радиации на функции ЦНС. Авторы полагают, что спустя некоторое время после воздействия активно реализуются компенсаторно-восстановительные механизмы, которые при относительно низких значениях ЛПЭ могут в конечном итоге приводить к восстановлению некоторых когнитивных функций [15].

Использование в нашей работе однократной дозы, эквивалентной по величине одной фракции курса радиотерапии, было обусловлено тем, что наиболее перспективным направлением в протонной и ионной терапии в настоящее время является гипофракционирование, т.е. увеличение однократной дозы и уменьшение количества фракций в курсе. В связи с этим мы планируем тестировать более высокие, чем принято в конвенциональной радиотерапии, дозы. Ранее нами при исследовании гипофракционированного режима облучения солидной формы асцитной карциномы Эрлиха была показана не только возможность полного подавления роста опухоли, но и сниже-

ние отдаленных лучевых реакций кожи, рецидивирования, влияние на среднюю продолжительность жизни животных [16]. Трудно предположить, как ионы углерода с более высоким значением ОБЭ по сравнению с протонами, что было установлено на других объектах и тест-системах, будут влиять на когнитивные функции при высокоточном облучении опухолей головы. Так, например, было показано, что фракционированное облучение головы 6–9-летних приматов в дозе 40 Гр X-лучей (5 Гр дважды в неделю в течение 4 нед) приводит спустя 6 мес. после облучения к значительному нарушению выполнения теста распознавания нового объекта, который тесно связан с работой периархинальной коры головного мозга [17].

Характер эффектов, полученных на мышах в ранние отдаленные сроки при облучении тонким сканирующим пучком протонов и ускоренными ионами углерода, позволяет сделать вывод об отсутствии негативного влияния на когнитивные навыки лабораторных животных. Это открывает перспективы для следующего шага в развитии адронной терапии – возможности увеличения однократной дозы облучения и отработки схем гипофракционирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bramlett H.M., Dietrich W.D.* Long-term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes // *J. Neurotrauma*. 2015. V. 32. P. 1834–1848.
2. *Sheline G.E.* Radiation therapy of brain tumors // *Cancer*. 1977. V. 39. Suppl 2. P. 873–881.
3. *Yan L., Xi Z., Drettner B.* Epidemiological studies of nasopharyngeal cancer in the Guangzhou area, China. Preliminary report // *Acta Otolaryngol.* 1989. V. 107. № 5–6. P. 424–427.
4. *Brown W.R., Blair R.M., Moody D.M. et al.* Capillary loss precedes the cognitive impairment induced by fractionated whole-brain irradiation: a potential rat model of vascular dementia // *J. Neurol. Sci.* 2007. V. 257. № 1–2. P. 67–71.
5. *Хмелевский Е.В.* Лучевая терапия рака простаты: фотоны, протоны или тяжелые ионы // *Радиационная онкология и ядерная медицина*. 2013. № 1. С. 28–33. [*Khmelevsky E.V.* Luchevaya terapiya raka prostaty: fotony, protony ili tyazhelye iony // *Radiat. oncology and nuclear medicine*. 2013. № 1. P. 28–33. (In Russian)]
6. *Cheung K.Y.* Intensity modulated radiotherapy: advantages, limitations and future developments // *Biomed. Imaging Interv. J.* 2006. V. 2. № 1. P. e19.
7. *Kiffer F., Boerma M., Allen A.* Behavioral effects of space radiation: A comprehensive review of animal studies // *Life Sci. Space Res.* 2019. V. 21. P. 1–21.
8. *Whimberly A.E., Denenberg V.H.* Two independent behavioral dimensions in open-field performance // *J. Comparat. Physiol. Psychol.* 1967. V. 63. № 3. P. 500–504.
9. *Rola R., Raber J., Rizk A. et al.* Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice // *Experim. Neurol.* 2004. V. 188. P. 316–330.
10. *Ушаков И.Б., Штемберг А.С., Шафиркин А.В.* // Реактивность и резистентность организма млекопитающих. Принципы формирования, регуляции и прогнозирования. М.: Наука, 2007. С. 493. [*Ushakov I.B., Shtemberg A.S., Shafirkin A.V.* The reactivity and resistance of the mammalian organism. The principles of formation, regulation and forecasting. M.: Science, 2007. P. 493. (In Russian)]
11. *Rabin B.M., Shukitt-Hale B., Carrihill-Knoll K.L., Gomes S.M.* Comparison of the effects of partial- or whole-body exposures to ^{16}O particles on cognitive performance in rats // *Radiat. Res.* 2014. V. 3. № 181. P. 251–257.
12. *Штемберг А.С., Базян А.С., Лебедева-Георгиевская К.Б. и др.* Влияние облучения протоном высокой энергии на поведение крыс и его нейробиологические механизмы // *Авиакосм. и экол. медицина*. 2013. Т. 47. № 6. С. 54–60. [*Shtemberg A.S., Bazyan A.S., Lebedeva-Georgievskaya K.D. i dr.* Vliyaniye oblucheniya protonami vysokoy energii na povedeniye krys i ego nejrohimicheskie mekhanizmy // *J. Aerospace and Environ. Med.* 2013. V. 47. № 6. P. 54–60. (In Russian)]
13. *Беляева А.Г., Штемберг А.С., Носовский А.М. и др.* Воздействие высокоэнергетических протонов и ионов углерода ^{12}C на когнитивные функции обезьян и содержание моноаминов и их метаболитов в периферической крови // *Нейрохимия*. 2017. Т. 34. № 1. С. 1–9. [*Belyaeva A.G., Shtemberg A.S., Nosovskii A.M. i dr.* Vozdeystvie visokoenergeticheskikh protonov i ionov ugleroda ^{12}C na kognitivnye funktsii obezyan i sodержanie monoaminov i ih metabolitov v perifericheskoi krovi // *Neurochem. J.* 2017. T. 34. № 1. S. 1–9. (In Russian)]
14. *Штемберг А.С., Кохан В.С., Кудрин В.С. и др.* Воздействие высокоэнергетических протонов в пике Брегга на поведение крыс и обмен моноаминов в некоторых структурах мозга // *Нейрохимия*. 2015. Т. 32. № 1. С. 78–85. [*Shtemberg A.S., Kokhan V.S., Kudrin V.S. i dr.* Vozdejstvie visokoenergeticheskikh protonov v pike Bregga na povedeniye krys i obmen monoaminov v nekotoryh strukturah mozga // *Neurochem. J.* 2015. T. 32. № 1. S. 78–85. (In Russian)]
15. *Белокопытова К.В., Белов О.В., Кудрин В.С. и др.* Динамика обмена моноаминов в структурах головного мозга крыс в поздние сроки после облучения ускоренными ионами углерода // *Нейрохимия*. 2016. Т. 33. № 2. С. 147–155. [*Belokopytova K.V., Belov O.V., Kudrin V.S. i dr.* Dinamika obmena monoaminov v strukturah golovnogogo mozga krys v pozdnie sroki posle oblucheniya uskorennyimi ionami ugleroda // *Neurochem. J.* 2016. V. 33. № 2. P. 147–155. (In Russian)]
16. *Балакин В.Е., Шемяков А.Е., Заичкина С.И. и др.* Отдаленные лучевые последствия после гипофракционированного облучения протоном солидной карциномы Эрлиха у мышей // *Биофизи-*

- ка. 2017. Т. 62. № 1. С. 161–167. [Balakin V.E., Shemyakov A.E., Zaichkina S.I. i dr. Otdalennye luchevye posledstviya posle gipofrakcionirovannogo oblucheniya protonami solidnoj karcinomy Erliha u myshej // Biophysics. 2017. V. 62. № 1. P. 138–142. (In Russian)]
17. Robbins M.E., Payne V., Tommasi E. et al. The AT1 receptor antagonist, L-158,809, prevents or ameliorates fractionated whole-brain irradiation-induced cognitive impairment // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. V. 73. P. 499–505.

Early Delayed Effect of Accelerated Carbon Ions and Protons on the Cognitive Functions of Mice

S. S. Sorokina^{a, #}, S. I. Zaichkina^a, O. M. Rozanova^a, A. E. Shemyakov^a, E. H. Smirnova^a,
A. R. Dyukina^a, A. E. Malkov^a, V. E. Balakin^b, and V. A. Pikalov^c

^a Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia

^b Physical Technical Center, Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences, Protvino, Russia

^c Institute of High Energy Physics, National Research Center “Kurchatov Institute”, Protvino, Russia

[#]E-mail: sv0723@yandex.ru

The early delayed effects of accelerated carbon ions and protons on the cognitive functions of mice using test of total activity, spatial learning, long-term and short-term hippocampal-dependent memory were studied. The obtained results showed that irradiated animals do not develop an altered behavioral pattern: the level of anxiety is not increased, the research model of behavior is clearly pronounced, there is no deficiency of hippocampal-dependent memory. However, the long-term memory test revealed fewer errors in finding an escape box in a group of animals irradiated with protons compared to the control animals and mice irradiated with carbon ions. The results indicate to better retention of memory traces under this type of radiation.

Keywords: carbon ions, protons, hadron therapy, hippocampus, cognitive impairment, mice

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 615:616-03:539.1.047

ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ В КРИЗИСНЫЙ ПЕРИОД: ПОИСК АКТУАЛЬНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ РАЗВИТИЯ

© 2020 г. Л. М. Рождественский*

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

*E-mail: lemrod@mail.ru

Поступила в редакцию 27.06.2019 г.

После доработки 31.10.2019 г.

Принята к публикации 20.11.2019 г.

Рассматривается разработка противолучевых средств (ПЛС) в историческом аспекте с выделением ведущих радиобиологических концепций и классификаций на разных этапах этого процесса. Обосновывается выделение двух основных групп ПЛС — радиопротекторов/оксидомодуляторов и радиомодификаторов/цитомодуляторов, реализующих свой эффект на двух стадиях развития радиационного поражения, соответственно — радиационно-химическом и клеточной гибели. Выход из наблюдаемого в настоящее время кризиса в разработке ПЛС видится в доведении до статуса медицинских препаратов известных эффективных ПЛС путем использования фармакологических подходов: создание рецептур на базе комбинаций препаратов из двух указанных групп и использования препаратов, корригирующих нежелательные побочные эффекты. Из двух наиболее актуальных для поиска ПЛС сценариев возможного радиационного поражения человека (космического с плотно-ионизирующей компонентой и отдаленных последствий) вкратце рассмотрен последний с описанием результатов опыта на модели низкоомощностного пролонгированного γ -облучения мышей. Представлены соображения о возможных направлениях радиобиологических исследований на перспективу. Делается заключение о широком круге нерешенных задач в отношении медикаментозного обеспечения радиационной безопасности при различных сценариях радиационного воздействия на человека.

Ключевые слова: классификация противолучевых средств, противолучевая рецептура, маркеры повышенной радиорезистентности, постлучевая гибернация, радиационный гормезис

DOI: 10.31857/S086980312003011X

За длительный период разработок противолучевых средств (ПЛС) экспериментальная радиобиология презентовала огромный список соединений, обладающих способностью ослабления опасных для здоровья и самой жизни эффектов воздействия ионизирующего излучения (преимущественно редкоионизирующего). Подчеркнем, что речь идет о специфических средствах однократного радиозащитного (до облучения) или восстановительного (экстренного после облучения) применения, а курсовые многократные применения лечебных средств в рамках так называемой поддерживающей терапии, имеющей больше заместительный и симптоматический характер, в данной статье не рассматриваются. Однако выявленные многочисленные ПЛС были в основном апробированы в опытах на мелких (чаще) и крупных (реже) лабораторных животных. Случаи применения ПЛС у человека ограничиваются единичными примерами, связанными преимущественно с мелкомасштабными авариями на

производстве [1]. Тем не менее значимость этих редких случаев трудно переоценить: они доказали принципиальную возможность ослабления даже тяжелейших лучевых поражений с помощью медикаментозных средств раннего применения.

Редкость радиационных поражений человека (статус орфанных болезней) предопределила и соответствующий статус ПЛС с проблемами их совершенствования и рентабельности производства. Попытки использования ПЛС в практике лучевой терапии оказывались подчас безуспешными, но массового распространения и менеджментской поддержки не получили [2].

Возможность применения радиопротектора индралина в условиях Чернобыльской аварии (вход пожарных в зону интенсивного излучения) была упущена из-за организационных просчетов. Разработка ПЛС в России в настоящее время испытывает серьезные трудности, усугубляемые совершенно недостаточным развитием научно-исследо-

вательской инфраструктуры в части облучательской базы, приборного оснащения, современных вивариев и разнообразия биологических моделей [3]. В то же время в США в разработке и клинических испытаниях под контролем FDA находится порядка трех десятков ПЛС [4].

В данной статье рассматривается в качестве основной проблемы поиск способов выхода из кризиса: разработка противолучевых рецептур с участием фармакологов, решение задач внедрения ПЛС в широкую медицинскую практику, постановка крупных исследовательских проектов на основе новых технологий в недостаточно изученных сценариях действия ионизирующего излучения. К последним, безусловно, относятся действие радиации при космических полетах и отдаленные эффекты самых различных радиационных воздействий.

Модернизация путей развития радиобиологии ПЛС, таким образом, становится требованием времени. Какие же возможности существуют в этом отношении? Что может послужить базисом в поисках новых путей исследований?

Возможно, таким базисом может стать рассмотрение в исторической динамике многочисленных классификаций ПЛС. Если посмотреть на разработку ПЛС в историческом разрезе, то станет очевидной ее связь с лидирующей радиобиологической концепцией в тот или иной период и соответствующей ей классификацией ПЛС.

ПЕРИОД РАЗРАБОТОК РАДИОПРОТЕКТОРОВ

В самом начале поисков в 50–60-х годах XX века ведущее положение в представлениях о патогенезе радиационных поражений занимали концепция свободных радикалов воды и кислородный эффект. Отсюда основным направлением поиска были радиопротекторы (РП), преимущественно среди веществ-восстановителей с тиоловыми группами различного состава и среди агентов, вызывающих гипоксию. Скоротечность радиационно-химической стадии радиационного поражения предопределила использование РП только до облучения. Важную роль при этом наряду с попытками обоснования наиболее подходящей химической структуры для перехвата радикалов и снижения окислительного потенциала играл скрининг огромного числа различных химических соединений. Ясно, что такой подход вынуждал к использованию в качестве основных радиобиологических моделей наиболее простые — химические и клеточные инвитровые модели, а на организменном уровне — мышей. Итогом этого подхода стало открытие в качестве весьма эффективных радиопротекторов таких групп веществ, как аминотиолы и биогенные амины.

На сегодняшний день в арсенале противолучевых средств для человека реально фигурируют два радиопротектора — зарубежный аминотиол амифостин и отечественный α -адреномиметик индралин [5, 6]. Кроме того, в доклинических исследованиях достаточно далеко продвинут препарат из группы ингибиторов NO-синтазы, производное тиомочевины Т1023, действующий по гипоксическому механизму и позиционируемый как радиопротектор здоровых тканей при лучевой терапии опухолей [7]. Поиск РП на путях выявления селективных ингибиторов радикалов различного типа (нитроны, нитроксиды, флавоноиды) существенного продвижения не дал: преградой остается токсичность. Эти опыты еще раз подтвердили, что любое вещество, вводимое в организм, помимо своего действия как химического агента, воспринимается организмом и как фармакологический агент, вызывающий ту или иную реакцию различных рецепторных (в широком смысле) структур. Такие реакции могут иметь неблагоприятный характер и свести на нет достоинства чисто химических взаимодействий с поражающими агентами.

Широкое распространение получил поиск веществ с антиокислительными свойствами, объединенных в общую группу антиоксидантов, включающей как эндогенные (антиокислительные ферменты, ряд белков и низкомолекулярных соединений крови, половые стероиды), так и экзогенные соединения (витамины, каротиноиды, флавоноиды, синтетические антиоксиданты, микроэлементы) [8]. Однако антиокислительные возможности перечисленных веществ, по-видимому, достаточны лишь для регулирования ОВП в ходе естественных метаболических процессов, но не для противостояния резкому возрастанию высокоактивных радикалов при смертельных дозах облучения, в чем их значительно превосходят вышеперечисленные аминотиолы и биогенные амины. Чем-либо другим трудно объяснить отсутствие веществ, обозначаемых как антиоксиданты, в ряду эффективных РП [9, 10].

Большое количество веществ с радиозащитными свойствами, обнаруженное в этот период, вынуждало к какому-то их упорядочиванию. Было создано несколько классификаций противолучевых препаратов, и большинство из них базировалось на использовании в качестве основного классифицирующего признака показателя радиозащитной эффективности по тесту 30-суточной выживаемости мышей при кроветворной форме острого лучевого поражения (9–11). Все эти классификации повторяли принцип, принятый для классифицирования многочисленных общемицинских препаратов: многообразие и эклектичность классифицирующих признаков для дифференциации ПЛС на более мелкие группы. Такие классификации безусловно обеспечивали

Таблица 1. Характеристика противолучевого действия препаратов двух основных групп: радиопротекторов/оксидомодуляторов и радиомодификаторов/цитомодуляторов**Table 1.** Characteristics of 2 main groups drugs anti-radiation action: radioprotectors/oxidomodulators and radiomodifiers/cytomodulators

Группа	Подгруппа	Срок введения, ч		Дозы препаратов (оптимальные) мг/кг	ФИД
		до облучения	после облучения		
1-я Радиопротекторы (оксидомодуляторы)	Редуктанты/Аминотиолы (меркамин, АЭТ, амифостин, цистамин)	0.1–0.7		150–300	1.8–2.2
	Гипоксанты//Биогенные амины (мексамин, мезатон, индралин, ингибитор NOS T1023)	0.1–0.3		5–80	1.4–1.7
2-я Радиомодификаторы (цитомодуляторы)	Иммуномодуляторы/Цитокины и их индукторы (беталейкин, тромбopoэтин, продигозан, энтолимод/CBLB 502)	0.5–18		0.1–0.2	1.2–1.3
	Стимуляторы/стероиды, витамины (5-Андростендиол-5AED, эстрадиол, дельта-триенон – ДТЗ)	24–>1 сут		40–320	1.1–1.3

Примечание. В таблице наряду со старыми использованы новые наименования групп/подгрупп ПЛС, взятые из Бинарной классификации [17].

формальную структуризацию огромного множества самых разнообразных в химическом плане противолучевых средств, но они не выявляли основную тенденцию в разработке ПЛС как медицинских препаратов

ПЕРИОД РАЗРАБОТОК РАДИОМОДИФИКАТОРОВ

Новое направление поиска ПЛС оформилось после обращения к исследованию высокомолекулярных соединений. Из них постепенно на первый план вышли полисахариды и полипептиды как экзогенной (главным образом, микробного происхождения вплоть до корпускулярных вакцин), так и эндогенной природы (регуляторные полипептиды, получившие наименование цитокинов, или эндогенных иммуномодуляторов) [12–16]. Характерной особенностью противолучевого эффекта препаратов этой, второй группы ПЛС (радиомодификаторов – РМ), отличавших их от РП, был больший период поддержания состояния повышенной радиорезистентности, исчислявшийся уже не минутами, а часами, что позволяло вводить эти препараты за несколько часов–суток до начала облучения. Эффективность этих соединений по сравнению с РП была заметно ниже, что, впрочем, компенсировалось значи-

тельно меньшей опасностью/дискомфортностью их побочных эффектов (табл. 1).

Как показано в табл. 1, группы РП и РМ четко различаются, прежде всего, по продолжительности своего противолучевого действия, притом с распространением срока эффективного действия у РМ на постлучевой период. Четко различаются, в свою очередь, подгруппы аминотиолов и биогенных аминов в 1-й группе ПЛС в силу того, что последние действуют через специфические рецепторы и применяются в меньших дозировках. Менее четко различаются подгруппы у РМ. Главной причиной выделения подгруппы с условным наименованием “стимуляторы” стала довольно большая максимальная доза, роднящая их с РП, хотя большинство членов этой подгруппы имеют специфические рецепторы.

Ведущей концепцией механизма противолучевого действия препаратов 2-й группы стало представление о противодействии клеточной гибели, прежде всего, клеток стволового типа, в быстро обновляющихся радиочувствительных тканях костного мозга и лимфоидных органов, т.е. в системе иммуногемопоэза [12, 13, 18]. В то же время неспособность существенно повлиять на развитие первичных радиационно-химических процессов ограничило их возможности по реализации противолучевого эффекта.

После того как сформировалась группа РМ, взгляд на механизмы реализации противолучевого эффекта существенно расширился. Препараты 2-й группы подчеркнули важность не просто количественных (по эффективности) различий противолучевого действия с препаратами 1-й группы, но качественных отличий, связанных с существованием отдельного клеточного этапа реализации радиационного поражения. Оказалось, что первичные радиационно-химические процессы не предопределяют полностью исход лучевого воздействия. В течение ближайшего времени после облучения остается конкуренция между процессами реализации поражения и репарации, между клеточной гибелью и регенерацией, что дает возможность позитивного вмешательства препаратов 2-й группы [19]. Такое вмешательство происходит путем более ранней и генерализованной мобилизации находящихся в G_0 клеток стволового типа в клеточный цикл, ингибирования внутриклеточных сигналов реализации апоптоза, переключения сигнала на аутофагию [20, 21]. Важно подчеркнуть, что этот механизм независимо от того, когда происходит его включение, до облучения или после него, реализуется именно на стадии клеточной гибели.

Все это позволило взглянуть на вопрос классификации ПЛС с иных позиций, когда основными классифицирующими признаками становятся сигнальные фармакологические эффекты ПЛС, лежащие в основе состояния повышенной радиорезистентности организма [17, 22]. Важно отметить, что введение молекулярно-фармакологического принципа классификации может быть распространено и на ту подгруппу ПЛС 1-й группы — аминотиолы, которая считалась непосредственно взаимодействующей с водными радикалами и АФК. Выдвинутая в свое время Элдъярном и Пилом концепция смешанных дисульфидов аргументированно указала на то, что восстановительная функция SH-групп непосредственно осуществляется не самими аминотиолами, а высвобожденным ими глутатионом из его смешанных с белками дисульфидов [49]. Но, что особенно важно, выявилась привязанность действия разных ПЛС к 2-м основным этапам развития/реализации радиационного эффекта и связанная с этим их дифференциация.

В наиболее законченном виде классификация ПЛС по их фармакологическим эффектам, сопряженным со стадиями развития лучевого поражения, представлена в Бинарной классификации [17]. Правда, эта законченность касается только сформированной матрицы с двумя определяющими классифицирующими признаками. По горизонтали — специфика противолучевого действия, связанная с фармакологическим эффектом препарата (группы препаратов) и этапом развития радиационного поражения и отражае-

мая (иногда условно) в наименовании групп и более мелких структур (при сохранении, для удобства пользования, прежних, исторических наименований). По вертикали — структура/вещество преимущественного или селективного взаимодействия противолучевого препарата, определяющего первичную мишень взаимодействия, или начало сигнальной цепочки, реализующей противолучевой эффект препарата (для ряда препаратов все-таки сохранен, в 1-й горизонтальной строке, и механизм непосредственного взаимодействия с радикалами воды и АФК).

В принципе каждая клеточка этой матрицы должна содержать один препарат или группу близкородственных по своему фармакологическому действию препаратов и заканчиваться указанием маркера повышенной данным препаратом (группой препаратов) радиорезистентности критической клетки/ткани или интегрально всего организма. Выявление таких маркеров становится наиболее весомым подтверждением ведущей роли обозначенной сигнальной цепочки в реализации противолучевого действия соответствующего препарата/группы препаратов [17, 23, 24].

Заложенные в разработку бинарной классификации принципы вынуждали к замене наименований сложившихся исторических групп ПЛС новыми терминами, непосредственно указывающими на мишени их действия в этапах развития лучевого поражения. Поэтому радиопротекторы получили наименование оксидомодуляторов (модулируют/повышают “редокс” потенциал на радиационно-химической стадии), аминотиолы — редуктантов (повышают “ред”-потенциал), биогенные амины и ингибиторы NOS — гипоксантов (понижают “окс”-потенциал). Труднее обстоит дело со 2-й группой. Разнообразная по составу группа, включающая в себя цитокины, индукторы цитокинов в виде разных микробных продуктов, стероиды, витамины, получила наименование цитомодуляторов (модулируют клеточную гибель). Некоторые ПЛС пока не получили строго обоснованного места в матрице бинарной классификации, так как они объединяют свойства оксидо- и цитомодуляторов. К таким ПЛС, например, относится рибоксин, который, с одной стороны, имеет свой рецептор и имеет отношение к повышению энергетических ресурсов клетки, а с другой стороны, для реализации своего противолучевого действия должен быть введен до облучения и в весьма большой дозе, возможно, как перехватчик радикалов. Это же относится и к исторической группе антиоксидантов, которая оказывает слишком слабое для оксидомодуляторов противолучевое действие, но проявляет его и при многократном введении, и при введении после облучения.

Именно с разработками препаратов 2-й группы оказались связанными возможности не только экстренной медикаментозной помощи при неожиданных радиационных поражениях, но и их использования в общемедицинской практике [25–28].

Возможность двойного назначения для препаратов 2-й группы связана с тем, что они обладают фармакологическими эффектами, прежде всего, в отношении иммуногемопоэтических процессов. Препараты этой группы можно подразделить на две подгруппы: гемопоэтических ростовых факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ) и пусковых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1/беталейкин, тромбопоэтин/револейд, CBLB-502/энтолимод). Первые требуют длительного курсового применения как ростовые факторы после острого выраженного лучевого поражения или жесткой лучевой и химиотерапии опухолей, вторые — однократного применения для активизации цитокиновой сети как пусковые факторы процессов постлучевого восстановления и пролиферации [29–32].

ДОВЕДЕНИЕ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ ДО СТАТУСА МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Итак, сформировались две группы ПЛС, принципиально отличающиеся по характеру своего действия и модифицируемому этапу развития лучевого поражения. Это, кстати, коррелирует с распространенным в Интернете подразделением радиозащитных препаратов на кратко- и длительно действующие. При этом маловероятно ожидать открытия каких-то новых и более перспективных препаратов в рамках применяемых моделей. Огромное число различных химических соединений уже было апробировано на противолучевые свойства в процессе скрининга. Другое дело, что многие из обнаруженных ПЛС исследованы слишком поверхностно и к ним не были применены в полном объеме методы фармакологической коррекции для их доводки до статуса медицинских препаратов.

Дальнейшая разработка наиболее эффективных ПЛС видится в поиске путей усиления противолучевых эффектов и ослабления побочных эффектов с целью поддержания готовности к применению ПЛС в случае радиационных инцидентов, какими бы редкими и малыми по числу вовлеченных лиц они ни были. Но необходимо также находить сферы применения ПЛС в широкой медицинской практике по прямому назначению — для противодействия развитию опасных для здоровья эффектов ионизирующего излучения, используемого с лечебной и диагностической целью.

Перспективность и характер таких исследований смотрятся по-разному для препаратов двух указанных групп ПЛС. Преимущество здесь, конечно, на стороне препаратов 2-й группы (эндогенных человеческих цитокинов и их экзогенных индукторов). Это связано с тем, что побочные эффекты РМ имеют кратковременный характер и легко купируются [28, 29]. Такая разновидность РМ как колониестимулирующие факторы (Г-КСФ, ГМ-КСФ) вообще широко применяется в практике лучевой терапии опухолей для быстрого выведения пациентов из состояния гранулоцитопении. Но КСФ, как любые гемопоэтические ростовые факторы, требуют длительного курсового применения (в такой же конфигурации они рекомендованы и при неожиданных радиационных инцидентах). Для целей же экстренной помощи (однократное введение в пределах 2–3 ч после внезапного острого облучения) несомненно более важное значение имеют так называемые провоспалительные цитокины и их индукторы: рекомбинантный человеческий интерлейкин-1 β /беталейкин, тромбопоэтин/револейд, микробный полипептид CBLB-502/энтолимод. Из этих препаратов апробацию в клинической практике получил пока только беталейкин — для поддержания уровня лейкоцитов при радиохимиотерапии солидных раков, что было описано в специальном руководстве [2]. Тем не менее возникающий при введении беталейкина пирогенный эффект (интерлейкин-1 является эндогенным пирогеном) сдерживает его широкое применение. Достаточно быстрое купирование пирогенного эффекта достигается введением нестероидных анальгетиков. Однако, учитывая возможность использования беталейкина и в других областях медицинской практики (например, при вторичных иммунодефицитах), следует попытаться решить эту проблему более основательно.

Вначале необходимо провести исследование роли пирогенной реакции (подчеркнем, неинфекционной природы) в реализации противолучевого эффекта беталейкина. В случае, если эта роль несущественна, следует попытаться создать рецептуру, включающую беталейкин и средство ингибирования пирогенного эффекта. Такие проекты предлагались, но не нашли менеджментской поддержки. Не исключен и поиск близкого аналога беталейкина с отсутствием пирогенного эффекта. Возможным кандидатом на эту роль является зарубежный энтолимод/CBLB-502. Сигнальная цепочка энтолимода инициируется через TLR-5 (толл-лайк рецептор 5), она близка, но не идентична сигнальной цепочке беталейкина [33]. В России разрабатывается дженерик энтолимода под названием флагеллин, и его доведение до статуса медицинского препарата следовало бы попытаться осуществить в рамках многоцентрового

проекта наподобие того, как это было сделано при разработке беталейкина [34–36].

РАЗРАБОТКА ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ РЕЦЕПТУР НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Наиболее многообещающей в решении проблемы практического применения ПЛС в широкой медицинской практике видится разработка комбинаций (рецептур) ПЛС друг с другом или с фармакологическими препаратами, антагонистичными к нежелательным побочным эффектам ПЛС.

В первую очередь это касается применения РП. Как известно, препятствиями на пути широкого применения РП в практике лучевой терапии опухолей выступают плохая переносимость/токсичность и низкая противолучевая эффективность. Попытки устранения этих недостатков экспериментаторы уже искали на путях создания комбинаций/рецептур обнаруженных веществ с радиозащитными свойствами [37–40]. Преобладающее направление исследований состояло в подборе комбинаций сниженных доз РП из разных подгрупп.

Комбинировали, главным образом, аминотиолы и индолилалкиламины в сниженных дозах. Расчет был на синергическое взаимодействие механизмов защиты и снижение токсичности за счет использования субоптимальных доз препаратов. При этом токсичность создаваемых рецептур не оценивалась: считалось, что снижение токсичности автоматически обеспечит использование более низких доз РП. Действительно, при использовании двух и более компонентных рецептур был получен защитный эффект, близкий к аддитивному. Однако получить значительный выигрыш в соотношении эффективности и токсичности не удалось и пока ни одна из предложенных комбинаций/рецептур РП в общей медицинской практике не пошла.

Постулирование концепции двух основных этапов развития лучевого поражения и имеющихся для позитивного вмешательства в протекание конкурирующих в них процессов двух групп ПЛС позволяет вернуться к идее создания противолучевых рецептур как логически обязательному этапу разработки ПЛС, но с измененным подходом.

На современном этапе основой создания двух и более компонентных рецептур, по-видимому, должно стать сочетание препаратов из двух основных групп ПЛС с учетом особенностей их фармакологического действия, диктующих дозовый и временной характер сочетания. На пути реализации такого подхода получены обнадеживающие результаты [16]. В этих исследованиях авторы использовали двухкомпонентные рецептуры трех разновидностей: все они включали РМ бета-

лейкин, а в качестве второго компонента — радиопротекторы цистамин или индралин или РМ гепарин. В результате сочетания РМ с каждым из РП был получен потенцирующий радиозащитный эффект, а при сочетании двух радиомодификаторов — только аддитивный. Другими словами, значительное усиление противолучевой защиты, возможно, достигается только при сочетании препаратов с принципиально разными противолучевыми механизмами, реализуемыми на двух разных этапах развития лучевого поражения. Необходимо, конечно, проверить, превышает ли этот аддитивный эффект сниженных доз максимально достижимый эффект каждого или одного из препаратов, используемых в максимально переносимых дозах.

Кроме того, надо активизировать подход к ослаблению побочных эффектов РП, связанный с использованием препаратов из других, не обладающих противолучевыми свойствами групп веществ, но способных селективно ингибировать нежелательные побочные эффекты РП. При этом обратить внимание, прежде всего, на индралин и T1023 как наиболее перспективные из отечественных РП.

ТЕКУЩАЯ СТАДИЯ РАЗРАБОТОК ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ: РОЛЬ НОВЫХ КЛАССИФИКАЦИЙ ПЛС В РАЗРАБОТКЕ МАРКЕРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛС

Развитие представлений о преимущественно фармакологическом механизме действия ПЛС, т.е. через активизацию собственных защитных ресурсов и реакций, привело к мысли о возможности детектирования этого состояния с помощью маркеров повышенной радиорезистентности, представляющих собой не что иное, как конечные эффекты/молекулы инициированных соответствующими ПЛС внутриклеточных сигнальных цепочек.

Выявление маркеров повышенной резистентности при введении ПЛС до облучения, или — усиленного/ускоренного восстановления в случае постлучевого их применения, позволяет решать сложную задачу непосредственной оценки противолучевой эффективности допустимой дозы ПЛС для человека на 2-й стадии клинических испытаний. Применение маркеров повышенной радиорезистентности на здоровых добровольцах позволяет произвести такую оценку без применения радиационного воздействия на испытуемого добровольца. Такой подход позволяет также отказать по этическим соображениям от проверки ПЛС на крупных лабораторных животных с применением смертельных доз лучевого воздей-

ствия или, по крайней мере, принципиально снизить число таких исследований.

В настоящее время известно уже несколько маркеров (или кандидатов на эту роль) повышенной радиорезистентности/ускоренного пострадиационного восстановления: для ПЛС 1-й группы — снижение напряжения свободного кислорода (ΔpO_2), снижение окислительно-восстановительного потенциала (ΔOBP), ΔNO ; для ПЛС 2-й группы — повышение концентрации Г-КСФ и ИЛ-6, повышение экспрессии гена *NF-kB*, снижение экспрессии гена *P-53* [17, 24, 25, 42]. Но, конечно, эта работа даже в отношении известных маркеров не может считаться законченной. Учитывая важную роль выявляемых маркеров противолучевого действия и большую трудоемкость их выявления и оценки их характеристик (специфичность и чувствительность), следует признать это направление исследований одним из самых актуальных.

Следующим за первыми двумя этапами развития радиационного поражения организма наступает этап клинических проявлений в виде различных синдромов острой лучевой болезни, превалирующих при воздействиях разной интенсивности, — костномозговой, кишечный и синдром ЦНС. Для противодействия их развитию разработана так называемая поддерживающая терапия, и мы здесь на ней останавливаться не будем [41].

Классификации ПЛС, опирающиеся на различие фармакологических механизмов и точек их приложения у различных препаратов, позволяют наметить новые пути разработок ПЛС и в других более слабо исследованных в отношении возможностей их медикаментозного регулирования областях радиационного воздействия на человека.

ПОИСК ПЛС ОТ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ

Для существующих ПЛС доказана их противолучевая эффективность по интегральным оценкам острого радиационного поражения — ослабление выраженности кроветворного и кишечного синдромов, более высокая выживаемость к концу острого периода. Основная задача здесь заключается в актуализации применения этих средств в широкой медицинской практике (препараты двойного назначения) путем разработки противолучевых рецептур и применения корректирующих препаратов. Однако в отношении отдаленных последствий радиационного воздействия в виде так называемых стохастических эффектов, прежде всего канцерогенного эффекта, эффективность ПЛС экстренного назначения находится под вопросом [48].

Одна из последних попыток оценки противолучевой эффективности известных ПЛС в отношении отдаленных последствий была предпринята на модели низкомоментного (10 мГр/мин) пролонгированного (21 ч) γ -облучения мышей в большой дозе (12.6 Гр) с использованием препаратов, рекомендованных к применению при неожиданных радиационных инцидентах (радиопротектор рибоксин и радиомодулятор беталейкин, раздельно, профилактически). Ни в отношении феномена спленомегалии, наблюдавшегося в интервале 4—10 мес. после воздействия, ни в отношении выхода злокачественных лимфом, наблюдавшегося через 10 мес., получить позитивный эффект от применения указанных ПЛС не удалось [44]. В то же время некоторый позитивный эффект по показателям $\gamma H2AX$ и по тесту “комет” в клетках селезенки в некоторых опытах был зарегистрирован [43, 44]. Был отмечен также эффект снижения экспрессии гена *P-53* в клетках костного мозга перед началом облучения под влиянием беталейкина в дозе 50 мкг/кг [42, 44].

Дальнейшее развитие этих работ видится в разных направлениях. Во-первых, надо, конечно, повторить опыты с отдельным использованием представителей двух групп ПЛС, возможно, с включением самого эффективного препарата из 1-й группы — амифостина. Во-вторых, надо проверить влияние на выход опухолей рецептуры, состоящей из представителей двух основных групп ПЛС. Если и такая рецептура тоже не даст позитивного эффекта, это будет означать, что выход опухолей в отдаленные сроки связан не с процессами образования дозозависимых молекулярных и клеточных повреждений, приводящих к клеточной гибели, которые снижаются под влиянием ПЛС двух групп, а с менее грубыми, но слабо модифицируемыми повреждениями.

Учитывая, что было отмечено снижение под влиянием беталейкина в дозе 50 мкг/кг экспрессии гена *P-53* в костном мозге к началу облучения, надо уделить самое пристальное внимание тому, как представители разных фармакологических групп влияют на активность системы *P-53* в период радиационного воздействия и в близлежащие сроки после него. Не способствует ли даже кратковременное ингибирование *P-53* пропуску инициированных к трансформации клеток в сохраняющийся пул.

Ясно, что поиск препаратов, способных снизить уровень отдаленных эффектов ионизирующего излучения, становится ведущим в разработке ПЛС нового поколения. Возможно, что речь пойдет о выделении ПЛС 3-й группы, которая будет принципиально отличаться от ПЛС первых двух групп своей нейтральностью или даже антагонистичностью по отношению к проявлению

ранних эффектов облучения. Перспективы попадания в 3-ю группу имеют, по-видимому, в первую очередь препараты, которые смогут обеспечить поддержание на должном уровне системы Р-53 в течение всего длительного периода от момента облучения до сроков появления опухолей. Но нельзя исключить и появления каких-то других препаратов из разряда антимуагенов, антиканцерогенов при их длительном применении.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЗАДАЧИ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ

Если говорить о более далеких перспективах разработки противолучевых средств, то, конечно, на первый план выходят сценарии лучевых поражений, которые на сегодняшний день представляются не подлежащими позитивной корректуре. Это действие плотнoионизирующих излучений, даже не в смертельных дозах (нейтроны, α -излучение, ядра тяжелых металлов) и действие редкоионизирующих излучений в сверхсмертельных дозах.

В качестве промежуточного подхода к поиску способов противолучевой терапии для всех вышеуказанных ситуаций можно поставить задачу консервации тяжелого лучевого поражения на самых ранних стадиях. Это можно сравнить с введением пациентов при тяжелых повреждениях в искусственную кому. При лучевом поражении это будет использование способов гибернации, т.е. существенного снижения температуры тела с помощью физических охладителей и под прикрытием фармакологических средств отключения механизмов температурного гомеостаза [45].

Ранее проводились исследования по влиянию гипотермии (относительно небольшого снижения температуры тела) на развитие лучевого поражения. Было показано, что результат зависит от скорости развития гипотермии до начала облучения. При медленном естественном процессе (феномен зимней спячки у ряда организмов) происходит только консервация с полной реализацией после пробуждения, при быстром искусственном — проявляется феномен защиты [46]. В случае получения даже только эффекта консервации при гибернации организма после тяжелого радиационного поражения можно использовать срок гибернации для выращивания *in vitro* собственных клоногенных клеток как кроветворной, так и иных тканей для последующего проведения заместительной клеточной терапии без опасности иммунологического конфликта.

Другим важным направлением исследований на длительную перспективу должно бы стать изучение гормезисного эффекта низких уровней радиации. Наличие гормезиса было продемон-

стрировано во многих исследованиях [47]. Тем не менее требуются его подтверждения, более четкие описания получения в различных варьируемых условиях опыта и особенно использование в практике профилактической медицины. Возможно, это послужит поддержкой ряда бальнеологических процедур типа радоновых ванн, использования аэроионов, а главное, станет препятствием распространению радиофобии, чрезмерному и неоправданному ограничению допустимых уровней излучения при проведении диагностических процедур. Эти исследования, длительные по срокам и объемные по числу животных, требуют серьезного оснащения облучательской техникой, надежного дозиметрического сопровождения, экспериментальных животных СПФ категории и вивария, оборудованного по современным стандартам, отраженным, в частности, в документах “Объединения специалистов по работе с лабораторными животными” (Rus-LASA).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой статье сделана попытка сконцентрироваться на вопросах выхода из кризиса в разработке противолучевых средств путем поиска новых или переформатирования старых подходов, используя при этом модернизированные классификации ПЛС, основанные на фармакологической концепции противолучевого эффекта в отношении организма и привязанности этого эффекта к соответствующим стадиям развития радиационного поражения.

С этих позиций картина в настоящее время выглядит следующим образом.

Имеются две группы ПЛС с принципиально разными механизмами действия (оксидомодуляторы и цито/иммуномодуляторы), два этапа развития лучевого поражения (радиационнохимический и клеточный), три наиболее слабо изученных сценария радиационного воздействия на человека (космические излучения с плотнoионизирующей компонентой, отдаленные последствия любого переоблучения, радиационный гормезисный эффект), и особняком стоящая и напрашивающаяся задача консервации тяжелого лучевого поражения на самых ранних этапах его развития.

При большом многообразии веществ с противолучевыми свойствами 1-го или 2-го типа, описанных в экспериментах, главным образом, на мышах, потенциальных медицинских противолучевых препаратов для человека, прошедших отбор на крупных животных, имеется очень ограниченное количество, а реальных, получивших такой статус, — считанные единицы. Это связано с необходимостью использования субтоксических

доз для ПЛС 1-й группы и с дискомфортными побочными эффектами для гораздо меньших доз препаратов 2-й группы. Очевидный выход из создавшегося положения видится в использовании комбинаций/рецептур, притом путем сочетания препаратов именно из этих принципиально различных двух групп, или же — из сочетания препарата одной из этих групп и препарата из других классов соединений, корректирующего нежелательный побочный эффект.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что для радиобиологических исследований имеется широкое поле деятельности с массой нерешенных задач и социальных запросов по обеспечению радиационной безопасности в условиях радиационных инцидентов в расчете как на ранние, так и отдаленные эффекты, а также по оптимизации лучевой терапии опухолей. Конечно, для выхода из кризиса в этих исследованиях необходимо решение вопросов менеджментского характера: создание законченных технологических цепочек разработки противолучевых средств от начальных разработчиков до практиков с особым упором на медицинское звено, повышение качества научно-исследовательской инфраструктуры, особенно в части облучательских установок, разработка новых нормативных документов доклинических исследований и клинических испытаний противолучевых средств. Но это все вопросы, выходящие за рамки данной статьи и требующие отдельного рассмотрения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.Е., Рождественский Л.М. Аналитический обзор схем лечения острой лучевой болезни, используемых в эксперименте и клинике // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 3. С. 287–302. [Baranov A.Ye., Rozhdestvenskiy L.M. Analiticheskiy obzor skhem lecheniya ostroye luchovoy bolezni, ispol'zuyemykh v eksperimente i klinike // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2008. V. 48. № 3. S. 287–302. (In Russian)]
2. Гершанович М.Л., Филатова Л.В. Беталейкин (рекомбинантный интерлейкин-1β) — эффективный стимулятор и протектор лейкопоэза в условиях комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей: Пособие для врачей. СПб.: Новая Альтернативная Полиграфия, 2008. С. 1–16. [Gershonovich M.L., Filatova L.V. Betaleykin (rekombinantnyy interleukin-1b) — effektivnyy stimulyator i protektor leykopoeza v usloviyakh kombinirovannoy khimioterapii zlokachestvennykh opukholey: Posobiye dlya vrachey. SPb.: Novaya Al'ternativnaya Poligrafiya, 2008. S. 1–16. (In Russian)]
3. Рождественский Л.М. Медицинское обеспечение радиационных инцидентов: неотложные вопросы организационного, научного и нормативного характера // Медицина экстремальных ситуаций/ 2017. № 2 (60), С. 143–148. [Rozhdestvenskiy L.M. Meditsinskoye obespecheniye radiatsionnykh intsidentov: neotlozhnyye voprosy organizatsionnogo, nauchnogo i normativnogo kharaktera // Meditsina ekstremal'nykh situatsiy. 2017. № 2 (60). S. 143–148. (In Russian)]
4. Singh V.K., Seed T.M. et al. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medications and regulatory approval status: parts I, II, III // Int. J. Radiat. Biol. 2017. V. 93. № 9. P. 851–906.
5. Yuhas J.M. A more general role for WR 2721 in cancer therapy // Br. J. Cancer. 1980. V. 41. № 5. P. 832–834.
6. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н., Чернов Г.А. и др. Индралин — радиопротектор экстренного действия. М.: Вторая типография МЗ РФ, 1994, 436 с. [Il'in L.A., Rudnyy N.M., Suvorov N.N., Chernov G.A. i dr. Indralin — radioprotektor ekstrennogo deystviya. M.: Vtoraya tipografiya MZ RF, 1994, 436 s. (In Russian)]
7. Филимонова М.В., Проскуряков С.Я., Шевченко Л.И. и др. Радиозащитные свойства производных изотимочевины с NO-ингибирующим механизмом действия // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 6. С. 593–601. [Filimonova M.V., Proskuryakov S.Ya., Shevchenko L.I. i dr. Radiozashchitnyye svoystva proizvodnykh izotimocheviny s NO-ingibiruyushchim mekhanizmom deystviya // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2012. T. 52. № 6. S. 593–601. (In Russian)]
8. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука, 1975. 211 с. [Burlakova Ye.B., Alesenko A.V., Molochkina Ye.M. i dr. Bioantioksidanty v luchevoe porazhenii i zlokachestvennom roste. M.: Nauka, 1975. 211 s. (In Russian)]
9. Легеца В.И., Владимиров В.Г. Новая классификация профилактических противолучевых средств // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т. 38. № 3. С. 416–425. [Legeza V.I., Vladimirov V.G. Novaya klassifikatsiya profilakticheskikh protivoluchevykh sredstv // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 1998. V. 38. № 3. S. 416–425. (In Russian)]
10. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений: Учебное пособие. М., 2000. 264 с. [Vasin M.V. Sredstva profilaktiki i lecheniya luchevykh porazheniy: Uchebnoye posobiye. M., 2000. 264 s. (In Russian)]
11. Briezel D.M. Pharmacological approaches to radiation protection // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25. № 26. P. 4084–4089.
12. Neta R. Cytokines in radioprotection and therapy of radiation injury // Biotherapy 1988. V. 1. № 1. P. 41–45.
13. Симбирцев А.С. Биология интерлейкина-1 человека в норме и патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1993. 58 с. [Simbirtsev A.S. Biologiya interleukina-1 cheloveka v norme i patologii: Avtoref. dis. ... dok. med. nauk. SPb., 1993. 58 s. (In Russian)]

14. *Чертков К.С.* Средства ранней терапии острой лучевой болезни. Теоретические основы радиационной медицины. Т. 1. М.: Изд. АТ, 2004. С. 728–739. [*Chertkov K.S.* Sredstva ranney terapii ostroy luchevoy bolezni. Teoreticheskiye osnovy radiatsionnoy meditsiny. V. 1. M.: Izd. AT, 2004. S. 728–739. (In Russian)]
15. *Burdelya L.G., Krivokrysenko V.I., Tallant T. et al.* An Agonist of Toll-Like Receptor 5 Has Radioprotective Activity in Mouse and Primate Models // *Science*. 11 April 2008. V. 320. P. 226–230.
16. *Гребенюк А.Н., Легеца В.И.* Противолучевые свойства интерлейкина-1. СПб.: Фолиант, 2012. 216 с. [*Grebennyuk A.N., Legeza V.I.* Protivoluchevyye svoystva interleykina-1. SPb.: Foliant, 2012. 216 s. (In Russian)]
17. *Рождественский Л.М.* Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряженности со стадией развития лучевого поражения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017. Т. 57. № 2. С. 117–135. [*Rozhdestvenskiy L.M.* Klassifikatsiya protivoluchevykh sredstv v aspekte ikh farmakologicheskogo signala i sopryazhennosti so stadiyey razvitiya lucheвого porazheniya // *Radiats. Biologiya. Radioekologiya* 2017. V. 57. № 2. S. 117–135. (In Russian)]
18. *O'Neill Luke A.J.* Towards an understanding of the signal transduction pathways for interleukin-1 // *Biochim. Biophys. Acta*. 1995. V. 1266. P. 31–44.
19. *Schmidt-Ulrich R.K., Dent P., Grant S. et al.* Signal Transduction and Cellular Radiation Responses // *Radiat. Res*. 2000. V. 153. № 3. P. 245–257.
20. *Neta R., Oppenheim J.J., Wang J.M. et al.* Synergy of IL-1 and Stem Cell Factor in radioprotection of Mice Is Associated with IL-1 Up-Regulation of RNA and Protein Expression for c-kit on Bone Marrow Cells // *J. Immunol*. 1994. V. 153. № 4. P. 1536–1543.
21. *Рождественский Л.М.* Интерлейкин-1 – центральный провоспалительный цитокин плейотропного действия в аспекте лечения лучевых поражений в эксперименте и клинике // *Мед. радиология и радиационная безопасность*. 2001. Т. 46. № 4. С. 5–11. [*Rozhdestvenskiy L.M.* Interleykin-1 – tsentral'nyy provospalitel'nyy tsitokin pleyotropnogo deystviya v aspekte lecheniya luchevykh porazheniy v eksperimente i klinike // *Med. radiologiya i radiats. bezopasnost'*. 2001. T. 46. № 4. S. 5–11. (In Russian)]
22. *Koukourakis M.I.* Radiation Damage and radioprotectants: new concepts in the era of molecular medicine // *Br. J. Radiol*. 2012. V. 85. № 1012. P. 313–330.
23. *Сумаруков Г.В.* Окислительное равновесие и радиочувствительность организмов. М.: Атомиздат, 1970. 104 с. [*Sumarukov G.V.* Okislitel'noye ravnovesiye i radiochuvstvitel'nost' organizmov. M.: Atomizdat, 1970. 104 s. (In Russian)]
24. *Рождественский Л.М.* Механизмы радиозащитного эффекта и индикация эффективности радиопротекторов. М.: Энергоатомиздат, 1985. 128 с. [*Rozhdestvenskiy L.M.* Mekhanizmy radiozashchitnogo effekta i indikatsiya effektivnosti radioprotektorov. M.: Energoatomizdat, 1985. 128 s. (In Russian)]
25. *Krivokrysenko V.I., Shakhov A.N., Gudkov A.V., Feinstein E.* Identification of G-CSF and IL-6 as Candidate Biomarkers of CBLB502 Efficacy as a Medical Radiation Countermeasure // *JPET Fast Forward*. July 26, 2012. JPET № 196071. P. 1–46.
26. *Рождественский Л.М.* Радиобиологические аспекты применения интерлейкина-1 бета как средства скорой помощи при остром радиационном воздействии // *Тр. Междунар. симп. “Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии”*. Т. 2. Дубна, 1997. С. 15–22. [*Rozhdestvenskiy L.M.* Radiobiologicheskiye aspekty primeneniya interleykina-1 beta kak sredstva skoroy pomoshchi pri ostrom radiatsionnom vozdeystvii. Trudy Mezhdunar. simpoziuma “Problemy biokhimii, radiatsionnoy i kosmicheskoy biologii”. T. 2. Dubna, 1997. S. 15–22. (In Russian)]
27. *Рогачева С.А., Симбирцев А.С.* Применение рекомбинантных интерлейкинов-1 α и -1 β человека в качестве средств раннего лечения острой лучевой болезни в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1997. Т. 37. № 1. С. 61–67. [*Rogacheva S.A., Simbirtsev A.S.* Primeneniye rekombinantnykh interleykinov-1 α i -1 β cheloveka v kachestve sredstv rannego lecheniya ostroy luchevoy bolezni v eksperimente // *Radiats. biologiya. Radioekologiya*. 1997. V. 37. № 1. S. 61–67. (In Russian)]
28. *Рождественский Л.М., Кончаловский М.В., Баранов А.Е. и др.* Возможность применения препарата Беталейкин для экстренной терапевтической помощи при остром аварийном облучении человека // *V Рос. нац. конгр. “Человек и лекарство”*: Тез. докл. Москва, 21–25 апреля 1998 г. М., 1998. С. 454. [*Rozhdestvenskiy L.M., Konchalovskiy M.V., Baranov A.Ye. et al.* Vozmozhnost' primeneniya preparata Betaleykin dlya ekstrennoy terapevticheskoy pomoshchi pri ostrom avariynom obluchenii cheloveka // *V Ros. nats. kongr. “Chelovek i lekarstvo”*: Tез. dokl. Moskva, 21–25 aprelya 1998 g. M., 1998. S. 454. (In Russian)]
29. *Симбирцев А.С.* Применение препарата Беталейкин в клинической практике // *Terra Medica*. 2002. V. 27. № 3. С. 16–19. [*Simbirtsev A.S.* Primeneniye preparata Betaleykin v klinicheskoy praktike // *Terra Medica*. 2002. V. 27. № 3. S. 16–19. (In Russian)]
30. *Talmage J.E., Tribble H., Pennington R. et al.* Protective, Restorative, and Therapeutic Properties of Recombinant Colony-Stimulating Factors // *Blood*. 1989. V. 73. № 8. P. 2093–2103.
31. *Gale R.P., Butturini A.* The Role of Hematopoietic Growth Factors in Nuclear and Radiation Accidents // *Exp. Hematol*. 1990. V. 18. P. 958–964.
32. *Moore M.A.S.* Clinical Implications of Positive and Negative Hematopoietic Stem Cell Regulators // *Blood*. 1991. V. 78. № 1. P. 1–19.
33. *Martin M.U., Wesche H.* Summary and comparison of the signaling mechanisms of the Toll/interleukin-1 re-

- ceptor family // Biochim. Biophys. Acta. 2002. V. 1592. № 3. P. 265–280.
34. Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Петров А.В. и др. Получение различных вариантов рекомбинантного флагеллина и оценка их радиозащитной эффективности // Вестн. рос. воен.-мед. академии. 2013. Т. 43. № 3. С. 75–80. [Grebennyuk A.N., Aksenova N.V., Petrov A.V. i dr. Polucheniye razlichnykh variantov rekombinantnogo flagellina i otsenka ikh radiozashchitnoy effektivnosti // Vestn. ros. voyen.-med. akademii. 2013. V. 43. № 3. S. 75–80. (In Russian)]
 35. Софронов Г.А., Мурзина Е.В., Симбирцев А.С. и др. Перспективные направления использования препаратов на основе рекомбинантного флагеллина // Мед. akad. журн. 2017. Т. 17. № 2. С. 17–20. [Sofronov G.A., Murzina Ye.V., Simbirtsev A.S. i dr. Perspektivnyye napravleniya ispol'zovaniya preparatov na osnove rekombinantnogo flagellina // Med. akad. zhurnal. 2017. V. 17. № 2. S. 17–20. (In Russian)]
 36. Лисина Н.И., Щеголева Р.А., Рождественский Л.М. и др. Противолучевая эффективность флагеллина в опытах на мышах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 3. С. 274–278. [Lisina N.I., Shchegoleva R.A., Rozhdestvenskiy L.M. i dr. Protivoluchevaya effektivnost' flagellina v opytakh na myshakh // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2019. V. 59. № 3. S. 274–278. (In Russian)]
 37. Жеребченко П.Г. Противолучевые свойства индолалкиламинов. М.: Атомиздат, 1971. 200 с. [Zherebchenko P.G. Protivoluchevyye svoystva indolilalkilaminov. M.: Atomizdat, 1971. 200 s. (In Russian)]
 38. Ярмоненко С.П., Коноплиников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992. 320 с. [Yarmonenko S.P., Konoplyanikov A.G., Vaynson A.A. Klinicheskaya radiobiologiya. M.: Meditsina, 1992. 320 s. (In Russian)]
 39. Владимиров В.Г., Поддубский Г.А., Разоренов Г.И. Радиозащитные рецептуры. Оптимизация состава и механизмы действия. Л., 1988, 144 с. [Vladimirov V.G., Poddubskiy G.A., Razorenov G.I. Radiozashchitnyye retseptury. Optimizatsiya sostava i mekhanizmy deystviya. L., 1988, 144 s. (In Russian)]
 40. Maisin J.R. Protection against ionizing radiation by combinations of radioprotectors // Pharmacol. Ther. 1988. V. 39. № 1–3. P. 189–193.
 41. Баранов А.Е., Гуськова А.К., Протасова Т.Г. Опыт лечения пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС и непосредственные исходы заболевания // Мед. радиология. 1991. № 3. С. 29–32. [Baranov A.Ye., Gus'kova A.K., Protasova T.G. Opyt lecheniya postradavshikh pri avarii na Chernobyl'skoy AES i neposredstvennyye iskhody zabolevaniya // Med. Radiologiya. 1991. № 3. S. 29–32. (In Russian)]
 42. Рождественский Л.М., Михайлов В.Ф., Шуленина Л.В. и др. Оценка влияния противолучевых средств при пролонгированном низкоинтенсивном излучении на экспрессию генов и микроРНК в костном мозге мышей в отдаленный период // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 6. С. 608–618. [Rozhdestvenskiy L.M., Mikhaylov V.F., Shulenina L.V. i dr. Otsenka vliyaniya protivoluchevykh sredstv pri prolongirovannom nizkomoshchnostnom izluchении na ekspressiyu genov i mikroRNK v kostnom mozge myshey v otdalennyy period // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2018. V. 58. № 6. S. 608–618. (In Russian)]
 43. Воробьева Н.Ю., Грехова А.К., Рождественский Л.М. и др. Интерлейкин-1β способен снижать проявления отдаленных последствий пролонгированного воздействия низкоинтенсивного гамма-излучения // Бюл. эксперим. биол. мед. 2015. Т. 160. № 10. С. 474–477. [Vorob'yeva N.Yu., Grekhova A.K., Rozhdestvenskiy L.M. i dr. Interleykin-1β sposoben snizhat' proyavleniya otdalennykh posledstviy prolongirovannogo vozdeystviya nizkointensivnogo gamma-izlucheniya // Byul. eksperim. biol. med. 2015. V. 160. № 10. S. 474–477. (In Russian)]
 44. Рождественский Л.М. Проблемные вопросы разработки противолучевых средств // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 2. С. 117–126. [Rozhdestvenskiy L.M. Problemnyye voprosy razrabotki protivoluchevykh sredstv // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2019. V. 59. № 2. S. 117–126. (In Russian)]
 45. Лабори А., Гюгенар П. Гибернотерапия (искусственная зимняя спячка) в медицинской практике: Пер. с франц. под ред. проф. И.М. Неймана. М.: Медгиз, 1956. 270 с. [Labori A. i Gyugenar P. Gibernoterapiya (iskusstvennaya zimnyaya spyachka) v meditsinskoй praktike: Per. s frants. pod red. prof. I.M. Neymana. M.: Medgiz, 1956. 270 s. (In Russian)]
 46. Константинова М.М. Исследования механизмов радиозащитного эффекта: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1967. 32 с. [Konstantinova M.M. Issledovaniya mekhanizmov radiozashchitnogo effekta: Avtoref. dis. ... dok. biol. nauk. M., 1967. 32 s. (In Russian)]
 47. Кузин А.М. Идеи радиационного гомеостазиса в атомном веке. М.: Наука, 1995. 158 с. [Kuzin A.M. Idei radiatsionnogo gormezisa v atomnom veke. M.: Nauka, 1995. 158 s. (In Russian)]
 48. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 2004. 549 с. [Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. Radiobiologiya cheloveka i zhivotnykh. M.: Vyssh. Shkola, 2004. 549 s. (In Russian)]
 49. Элдьярн Л., Пил А. Механизмы защитного и сенсibilизирующего действия // Механизмы радиобиологического эффекта: Пер. с англ. М.: ГосАтомИздат, 1962. С. 205–259. [Eld'yarn L., Pil A. Mekhanizmy zashchitnogo i sensibiliziruyushchego deystviya // Mekhanizmy radiobiologicheskogo effekta: Per. s angl. M.: GosAtomIzdat, 1962. S. 205–259. (In Russian)]

Difficulties in Radiation Counter Measure Preparations Development in Russia in Crisis Period: Actual Approaches Searching

L. M. Rozhdestvensky[#]

SRC – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

[#]*E-mail: lemrod@mail.ru*

It is considered the process of radiation countermeasures searching and founding in close connection with leading radiobiological conceptions and drug classifications in different periods. The great number of anti-radiation drugs is divided on 2 main groups: radioprotectors/oxidomodulators and radiomodulators/cytomodulators. The base of a such division is their end action in 2 main stages of radiobiological process: radiochemical and cellular death accordingly. Searching new anti-radiation drugs seems unpromising after the previous screening. It is indispensably to stimulate the preparedness of some anti-radiation drugs investigated in experiments. For example to certificate a nonlicension preparation by means of some pharmacological approaches: combination of two or more preparations to increase anti-radiation effect and/or to decrease discomfort side effect. The most actual directions seem to be anti-radiation drugs searching in the field of cosmic radiation for astronauts and relative to remote radiation effects at different radiation exposure scenarios, even for inlethal exposures. It is considered the last direction on the example of experiment results concerning a model of prolonged mice exposure to gamma-radiation with small dose rate. There are presented for prospect such investigation directions as hibernation at severe radiation damages and radiation hormesis. In conclusion there is a lot of not solved issues concerning drug provision of radiation safety in different radiation incidents.

Keywords: classification of anti-radiation agents, anti-radiation formulation, markers of increased radioresistance, post-radiation hibernation, radiation hormesis

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 615.2:616-03:599.323.4:57.084.1:539.1.047

ИССЛЕДОВАНИЕ РАДИОЗАЩИТНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ ТИОЛСОДЕРЖАЩИХ ГИДРАЗИДОВ С МОНО- И ДИСАХАРИДАМИ

© 2020 г. И. В. Лагода^{1,*}, Е. А. Якунчикова¹, И. С. Драчев¹, А. Н. Гребенюк²,
А. А. Мартыненко³, Л. Ю. Кулешова⁴, М. А. Копаница⁴, А. Ю. Ершов³

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

³ Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

*E-mail: lagoda@mail.ru

Поступила в редакцию 01.07.2019 г.

После доработки 01.07.2019 г.

Принята к публикации 18.09.2019 г.

В экспериментах на мышах проведено изучение радиозащитной эффективности сахаросодержащих соединений на основе продуктов конденсации гидразидов тиогликолевой (TGH) и тиосалициловой (TSH) кислот с серией природных альдоз: моносахаридов — D-глюкозой (Glc) и D-галактозой (Gal), и дисахаридов — D-лактозой (Lac) и D-мальтозой (Mal). Показано, что применение препаратов Glc-TGH и Mal-TSH увеличивает выживаемость смертельно облученных животных на 25% при введении за 1 ч и на 40% при введении за 24 ч до облучения. Предполагается, что ведущую роль в радиопротекторной активности препаратов играет защита стволовых кроветворных клеток испытываемых животных.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, тиолсодержащие моно- и дисахариды, гликолиганды наночастиц благородных металлов, радиозащитное действие

DOI: 10.31857/S0869803120020071

Тиолированные сахара — ключевые интермедиаты в синтезе гликонаночастиц благородных металлов (чаще всего золота и серебра), в последнее время нашедшие широкое применение в биологических и биомедицинских целях [1–5]. В частности, благодаря разветвленной сети углеводных фрагментов, имитирующих естественную клеточную поверхность, повышенному родству к природным гликопротеиновым молекулам (лектинам), а также необычным оптическим свойствам, обусловленным эффектом плазмонного резонанса, гликонаночастицы благородных металлов находят применение в медицине для диагностики и лечения ряда онкологических заболеваний [4, 5].

В отличие от целевых биомедицинских применений золотых и серебряных гликонаночастиц, биологические свойства входящих в их состав тиолсодержащих сахаров в качестве лигандов практически не изучены. В связи с этим представляется актуальным изучение собственной радиопротекторной активности исходных тиолированных моно- и дисахаридов. Накопленные к насто-

ящему моменту данные свидетельствуют, что соединения, в структуре которых содержатся аминные и тиольные группы, разделенные между собой 2–3 атомами углерода, обладают высокой профилактической радиозащитной активностью [6]. Такие вещества могут применяться при лучевой терапии онкологических больных, а также для защиты клеток, не вовлеченных в опухолевый рост. Однако широкое практическое применение аминотиолов ограничено их плохой переносимостью. Одним из способов снижения токсичности и, тем самым, улучшения переносимости серосодержащих радиопротекторов может являться включение в их состав фрагментов природных моно- и дисахаридов.

Ранее нами был предложен одностадийный метод синтеза тиолсодержащих углеводов **1**, основанный на взаимодействии природных моно- и дисахаридов с гидразидами тиогликолевой (TGH) и тиосалициловой (TSH) кислот (рис. 1), а также были получены гликонаночастицы серебра и золота на их основе [7–12].

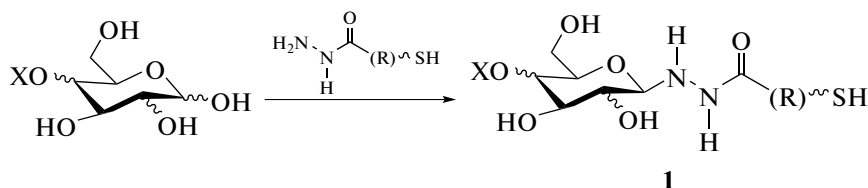


Рис. 1. Схема получения меркаптоацилгидразонов моно- и дисахаридов, R = CH₂, C₆H₄; X = H, C₆H₁₁O₅.

Fig. 1. Scheme of mercaptoacylhydrazones preparation R = CH₂, C₆H₄; X = H, C₆H₁₁O₅.

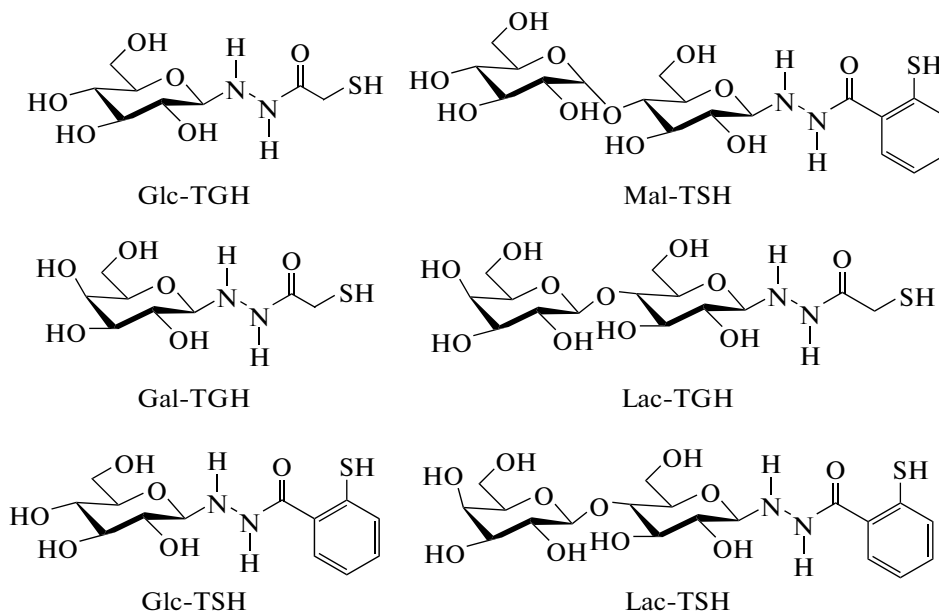


Рис. 2. Структурные формулы исследуемых сахаросодержащих соединений.

Fig. 2. Chemical structures of tested sugar-containing compounds.

Настоящая работа посвящена изучению радиопротекторной активности продуктов конденсации гидразидов тиогликолевой (TGH) и тиосалициловой (TSH) кислот с серией природных моно- и дисахаридов: D-глюкозой (Glc), D-галактозой (Gal), D-лактозой (Lac) и D-мальтозой (Mal).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Синтез тиолсодержащих сахаров Glc-TGH, Gal-TGH, Glc-TSH, Lac-TSH, Mal-TSH и Lac-TGH осуществляли в Институте высокомолекулярных соединений РАН по ранее разработанной методике [7, 12] взаимодействием исходных моно- или дисахаридов с гидразидами тиогликолевой или тиосалициловой кислот. Физико-химические и спектральные характеристики полученных препаратов соответствовали литературным данным [7] (рис. 2).

В ходе экспериментов, выполненных на 300 белых беспородных мышах-самцах, применяли токсикологические, радиобиологические и гема-

тологические методы исследования. На первом этапе была оценена переносимость препаратов при однократном внутривенном введении. Далее изучали радиопротекторную эффективность соединений после внутривенного введения за 1 ч и 24 ч до облучения, а также влияние наиболее эффективных соединений на костномозговое и экстрамедуллярное кроветворение у облученных животных.

При проведении исследования выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним: "Этический кодекс" (1985), включающий раздел "Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных", Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (2000) и др.

При исследовании острой токсичности продуктов конденсации тиолсодержащих гидразидов

с моно- и дисахаридами общая продолжительность наблюдения за животными составляла 14 сут. В первые сутки после введения животные находились под непрерывным наблюдением, в остальные дни их состояние контролировали в 9.00, 11.00, 13.00, 15.00 и 17.00 ч. При этом в период наблюдения фиксировали общее состояние животных, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координацию движений, тонус скелетных мышц, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние шерстистого и кожного покровов, окраску слизистых оболочек, зрачка, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс. Для изучения острой токсичности тиолсодержащих сахара вводили внутрибрюшинно в возрастающих дозах: 300, 500, 800 мг/кг. Максимальная вводимая доза составляла 1000 мг/кг.

Для моделирования острого радиационного поражения мышей подвергали воздействию γ -облучения на установке ИГУР-1 с мощностью дозы 1.01 Гр/мин. Для проведения облучения мышей помещали в пластиковые пеналы (по 12 животных контрольных и опытных групп) и подвергали воздействию ионизирующего излучения одновременно, в первой половине дня.

Оценку противолучевых свойств исследуемых веществ проводили при облучении в дозе 6.5 Гр ($LD_{90-100/30}$). В соответствии с требованиями “Методических указаний по доклиническому изучению радиопротекторных свойств фармакологических веществ” для первоначального отбора эффективных радиозащитных препаратов использовали определение 30-суточной выживаемости и величину средней продолжительности жизни (СПЖ) облученных животных [13].

Влияние испытуемых веществ на гемопоэз исследовали при облучении животных в дозах 6.0 ($LD_{50/30}$) и 6.5 Гр ($LD_{90-100/30}$). Оценку костномозгового кроветворения проводили на основании подсчета миелокариоцитов костного мозга на 9-е сутки после облучения. Экстрамедуллярный гемопоэз оценивали по влиянию препаратов на массу селезенки и количество эндогенных колониеобразующих единиц (КОЕс) на 9-е сутки после облучения [14].

Растворы исследуемых тиолсодержащих сахаров для внутрибрюшинного введения готовили *ex-tempore*, с использованием воды дистиллированной в качестве растворителя из расчета 750 мг/кг. Животным контрольной группы внутрибрюшинно вводили дистиллированную воду в том же объеме и в те же сроки, что и мышам опытных групп.

Статистическую значимость различий значений показателя выживаемости между экспериментальными группами определяли с помощью непараметрического критерия Гехана–Вилкоксона, представляющего собой модификацию непараметрического рангового критерия Вилкоксона для оценки значимости различия показателя в двух независимых выборках. В остальных случаях применяли *U*-тест по методу Манна и Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Синтезированные тиолсодержащие сахара Glc-TGH, Gal-TGH, Glc-TSH, Lac-TSH, Mal-TSH и Lac-TGH относятся по классификации К.К. Сидорова к “практически нетоксичным” веществам [15]. Опыты показали, что их однократное внутрибрюшинное введение мышам в дозах 300, 500, 800 и 1000 мг/кг не приводило к гибели животных. Введение тиолсодержащих сахаров в возрастающих дозах не приводило к существенным изменениям общего состояния животных. Каких-либо изменений в их поведении, интенсивности и характере двигательной активности или нарушений в координации движений не наблюдали. Реакция на тактильные, звуковые и световые раздражители у опытных мышей не отличалась от реакции интактных животных и была в пределах физиологической нормы. Введение препаратов не приводило к развитию судорог, изменению состояния шерстистого покрова и видимых слизистых оболочек, частоты и характера дефекации.

Изучение противолучевого действия исследуемого класса веществ показало, что некоторые его представители улучшают течение и исходы ОРП. Как видно из данных, приведенных в табл. 1, введение препарата Glc-TGH за 1 ч до облучения увеличивало выживаемость смертельно облученных животных на 17%, а за 24 ч — на 40%. При этом величины СПЖ увеличивались на 2 и 8 сут соответственно. Похожей противолучевой эффективностью обладал препарат Mal-TSH. При его введении за 1 ч выживаемость смертельно облученных животных увеличивалась на 25%, а за 24 ч — на 42%. Величина СПЖ при профилактическом введении Mal-TSH за 1 ч до облучения увеличивалась на 5 сут, а за 24 ч — на 6 сут. Остальные исследованные соединения не проявляли выраженной радиопротекторной активности.

Дальнейшие эксперименты показали, что введение препаратов Glc-TGH и Mal-TSH за 24 ч до облучения способствует сохранению у мышей костномозгового и экстрамедуллярного кроветворения. Как видно из данных, приведенных в табл. 2, на 9-е сутки после облучения животных в дозе 6.0 Гр ($LD_{50/30}$) количество ядросодержащих клеток костного мозга составляло $1960.5 \times 10^9/\text{бед}$.

Таблица 1. Влияние сахаросодержащих соединений при профилактическом внутрибрюшинном введении (750 мг/кг) на течение и исходы острого радиационного поражения у мышей, облученных в дозе 6.5 Гр
Table 1. Impact of sugar-containing compounds via prophylactic i.p. administration (750 mg/kg) on course and outcome of acute radiation damage in mice, exposed at a dose of 6.5 Gy

Экспериментальная группа	Срок профилактического введения, ч	Выживаемость ($P \pm m_p$), %	СПЖ ($P \pm m_p$), сут
Облучение (контроль)	—	6 ± 5	12 ± 1
Glc-TGH	1	$17 \pm 11^*$	14 ± 2
	24	$40 \pm 15^*$	20 ± 3
Gal-TGH	1	4 ± 4	10 ± 0
	24	4 ± 4	9 ± 1
Glc-TSH	1	4 ± 4	9 ± 1
	24	4 ± 4	12 ± 1
Lac-TSH	1	4 ± 4	9 ± 0
	24	4 ± 4	11 ± 0
Mal-TSH	1	$25 \pm 13^*$	17 ± 2
	24	$42 \pm 14^*$	18 ± 3
Lac-TGH	1	8 ± 8	14 ± 2
	24	4 ± 4	11 ± 0

* Различия значимы ($p \leq 0.05$) по сравнению с группой “Облучение”; $n = 12$ в каждой группе.

ро. Увеличение дозы γ -излучения до 6.5 Гр ($LD_{50/30}$) приводило к снижению этого показателя до 1293.3×10^9 /бедро. При профилактическом введении Glc-TGH у мышей, облученных в дозе 6.0 Гр, количество ядросодержащих клеток костного мозга было на 22% больше, чем у животных контрольной группы, и составляло в среднем 2399.5×10^9 /бедро. В случае введения этого вещества до облучения в дозе 6.5 Гр исследуемый показатель был на 13% выше, чем в контроле, и составлял 1466.2×10^9 /бедро. Использование Mal-TSH также способствовало увеличению количе-

ства ядросодержащих клеток костного мозга: в случае облучения мышей в дозе 6.0 Гр исследуемый показатель был на 21% выше, чем у животных контрольной группы, и составлял 2379.8×10^9 /бедро, а при дозе 6.5 Гр — на 53% выше, и составлял 1973.3×10^9 /бедро.

Данные, приведенные в табл. 3, свидетельствуют, что введение препаратов Glc-TGH и Mal-TSH за 24 ч до облучения оказывает положительное влияние на экстрамедуллярное кроветворение у мышей. Так, масса селезенки мышей на 9-е сутки после облучения в дозе 6.0 Гр в случае введения Glc-TGH была на 17% больше, чем у животных контрольной группы, а при облучении в дозе 6.5 Гр превосходила значения показателя в контрольной группе на 10%. При введении Mal-TSH масса селезенки была на 10% выше, чем в контрольной группе, при дозе облучения 6.0 Гр и на 18% выше при облучении в дозе 6.5 Гр.

Существенное влияние введение исследуемых веществ оказывало на количество КОЕс. У мышей контрольной группы, облученных в дозе 6.0 Гр, этот показатель составлял 8.7 ± 1.7 , а в дозе 6.5 Гр — 2.2 ± 1.2 эндогенных колоний. При профилактическом введении Glc-TGH количество КОЕс было выше на 32% при облучении в дозе 6.0 Гр и на 27% выше в случае облучения в дозе 6.5 Гр. Препарат Mal-TSH увеличивал количество КОЕс на 13 и 59% при облучении в дозах 6.0 и 6.5 Гр соответственно.

Таблица 2. Влияние сахаросодержащих соединений при профилактическом (за 24 ч) внутрибрюшинном введении (750 мг/кг) на костномозговое кроветворение у облученных мышей
Table 2. Impact of sugar-containing compounds via prophylactic i.p. administration (24 h before irradiation) (750 mg/kg) on the irradiated mice' bone-marrow hemapoiesis

Экспериментальная группа	Количество ядросодержащих клеток, $\times 10^9$ /бедро, при облучении в дозе, Гр	
	6.0	6.5
Облучение (контроль)	1960.5 ± 56.3	1293.3 ± 4.6
Glc-TGH	$2399.5 \pm 577.9^*$	$1466.2 \pm 68.7^*$
Mal-TSH	$2379.8 \pm 260.1^*$	$1973.3 \pm 442.5^*$

* Различия значимы ($p \leq 0.05$) по сравнению с группой “Облучение”; $n = 10$ в каждой группе.

Таблица 3. Влияние сахаросодержащих соединений при профилактическом (за 24 ч) внутрибрюшинном введении (750 мг/кг) на экстрамедуллярное кроветворение у облученных мышей**Table 3.** Impact of sugar-containing compounds via prophylactic i.p. administration (24 h before irradiation) (750 mg/kg) on the irradiated mice' extramedullary hemapoiesis

Экспериментальная группа	Масса селезенки, мг, при облучении в дозе, Гр		Количество КОЕс, абс. ед., при облучении в дозе, Гр	
	6.0	6.5	6.0	6.5
Облучение (контроль)	67.5 ± 3.7	50.7 ± 1.8	8.7 ± 1.7	2.2 ± 1.2
Glc-TGH	79.1 ± 12.7	56.0 ± 6.1	11.5 ± 6.1	2.8 ± 1.2
Mal-TSH	74.3 ± 2.3	59.8 ± 3.6	9.8 ± 1.2	3.5 ± 0.6

* Различия значимы ($p \leq 0.05$) по сравнению с группой “Облучение”; $n = 10$ в каждой группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных факторов, ограничивающих практическое использование высокоэффективных сероазотсодержащих радиопротекторов является наличие нежелательных побочных эффектов (гиподинамия, нарушение гемодинамики, диспепсические расстройства и др.) [16, 17]. Включение в состав молекулы аминотиолов природных моно- и дисахаридов позволяет существенно улучшить переносимость препаратов при сохранении их радиозащитного действия. Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости синтезированных тиолсодержащих ацилгидразонов моно- и дисахаридов. Так, их внутрибрюшинное введение мышам в диапазоне доз от 300 до 1000 мг/кг не сопровождалось гибелью экспериментальных животных, а также негативным влиянием на общее состояние и поведение последних. По классификации К.К. Сидорова, синтезированные препараты относятся к классу “практически нетоксичных” веществ. При этом следует отметить, что сами ацилгидразоны являются достаточно токсичными соединениями, обладающими в том числе и цитостатической активностью [18]. Введение в состав тиолсодержащих ацилгидразонов остатков моно- и дисахаридов позволяет не только снизить токсичность, но и существенно улучшить растворимость соединений, что немаловажно при разработке инъекционных лекарственных форм препарата.

Некоторые из синтезированных нами соединений обладают достаточно выраженным радиопротекторным действием, приводящим к увеличению выживаемости смертельно облученных мышей до 40% (Glc-TGH и Mal-TSH). Можно предположить, что радиопротекторная эффективность меркаптоацилгидразонов может быть обусловлена также и их антиоксидантными свойствами. Известно, что ацилгидразоны после поступления внутрь клетки могут активно связывать ионы железа (III), влияя на его внутриклеточный уровень [19, 20]. Снижая внутриклеточную концентрацию ионов железа (III), ацилгидразоны спо-

собствуют уменьшению процессов перекисного окисления липидов в облученном организме [18, 20, 21].

Другим возможным механизмом действия изученных меркаптоацилгидразонов может являться их способность обратимо ингибировать синтез ДНК. В пользу этого механизма говорит тот факт, что наибольшее радиопротекторное действие исследуемых соединений наблюдали при их введении за 24 ч до облучения. Схожие данные по радиопротекторной эффективности ацилгидразонов отмечали и другие исследователи. Так, В.Г. Владимировым и соавт. было показано, что ацилгидразоны проявляют высокую радиопротекторную активность, при этом оптимальное время их профилактического введения составляет 24 ч до облучения [22].

Таким образом, тиолсодержащие сахара — меркаптоацилгидразоны моно- и дисахаридов являются перспективным классом противолучевых средств. Они отличаются хорошей переносимостью и достаточно высокими противолучевыми свойствами. Поскольку тиолсодержащие сахара в основном находят применение в синтезе золотых и серебрянных гликонаночастиц, входя в их состав в качестве лигандов [1–5, 7–12], представляется перспективным изучение возможности биомедицинского применения комбинации “гликонаночастица—гликолиганд” в онкологии, в частности, при лучевой терапии. Эффективность такой системы может быть обусловлена их комбинированными свойствами, где гликонаночастицы избирательно воздействуют на раковые клетки, а тиолированные гликолиганды позволяют защитить клетки, не вовлеченные в опухолевый рост, от негативного лучевого воздействия.

ВЫВОДЫ

1. Тиолсодержащие ацилгидразоны моно- и дисахаридов обладают радиозащитной активностью, увеличивая выживаемость смертельно облученных мышей на 20–40%.

2. Изученные соединения обладают хорошей переносимостью и относятся к практически нетоксичным соединениям.

3. Радиозащитная эффективность тиолсодержащих ацилгидразонов моно- и дисахаридов незначительна при введении за 1 ч до облучения, но возрастает при увеличении срока профилактического введения до 24 ч.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *García I., Gallo J., Marradi M. et al.* Glyconanoparticles: new nanomaterials for biological application. Chapt. 6 // *Engineered carbohydrate-based materials for biomedical applications: polymers, surfaces, dendrimers, nanoparticles, and hydrogels* / Ed. R. Narain. New Jersey: Wiley, 2011. P. 213–250.
2. *Федотчева Т.А., Оленин А.Ю., Старостин К.М. и др.* Перспективы применения наночастиц золота, серебра и оксида железа для повышения эффективности химиотерапии опухолевых новообразований // *Хим.-фарм. журн.* 2015. Т. 49. № 4. С. 11–22. [*Fedotcheva T.A., Starostin K.M., Shimanovskii N.L.* Prospects for Using Gold, Silver, and Iron Oxide Nanoparticles for Increasing the Efficacy of Chemotherapy // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. V. 49. № 4. S. 220–230. (In Russian)] <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1260-6>
3. *Bhattacharai J.K., Neupane D., Mikhaylov V. et al.* Self-assembled monolayers of carbohydrate derivatives on gold surfaces. Chapt. 4 // *Carbohydrate* / Ed. M. Caliskan, I.H. Kavakli, G.C. Oz. InTech Publisher. 2017. P. 63–97. <https://doi.org/10.5772/66194>
4. *Haume K., Rosa S., Grellet S. et al.* Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review // *Cancer Nano*. 2016. V. 7/8. P. e1–20. <https://doi.org/10.1186/s12645-016-0021-x>
5. *Yang C., Bromma K., Di Ciano-Oliveira C. et al.* Gold nanoparticle mediated combined cancer therapy // *Cancer Nano*. 2018. V. 9/4. P. e1–14. <https://doi.org/10.1186/s12645-018-0039-3>
6. *Johnke R.M., Sattler J.A., Allison R.R.* Radioprotective agents for radiation therapy: future trends // *Future Oncol.* 2014. V. 10. № 15. P. 2345–2357. <https://doi.org/10.2217/fon.14.175>
7. *Ершов А.Ю., Васильева М.Ю., Лагода И.В. и др.* Продукты конденсации D-рибозы с тиолсодержащими гидразидами и гликонаночастицы золота на их основе // *Журн. общей химии.* 2018. Т. 88. № 1. С. 108–114. [*Ershov A.Y., Vasil'eva M.Y., Lagoda I.V. i dr.* Condensation Products of D-Ribose with Thiol-Containing Hydrazides and Gold Glyconanoparticles Thereof // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. № 1. P. 103–108. (In Russian)] <https://doi.org/10.1134/S1070363218010164>
8. *Васильева М.Ю., Ершов А.Ю., Байгильдин В.А. и др.* Синтез гликонаночастиц серебра на основе 3-меркаптопропионилгидразонов моно- и дисахаридов // *Журн. общей химии.* 2018. Т. 88. № 1. С. 115–119. [*Vasil'eva M.Y., Ershov A.Y., Baigil'din V.A. i dr.* Synthesis of Silver Glyconanoparticles Based on 3-Thiopropionylhydrazones of Mono- and Disaccharides // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. № 1. P. 109–113. (In Russian)] <https://doi.org/10.1134/S1070363218010176>
9. *Ершов А.Ю., Васильева М.Ю., Лагода И.В. и др.* Структура продуктов конденсации D-лактозы и D-мальтозы с тиолсодержащими гидразидами // *Журн. общей химии.* 2018. Т. 88. № 6. С. 1020–1026. [*Ershov A.Y., Vasil'eva M.Y., Lagoda I.V. i dr.* Structure of the Condensation Products of D-Lactose and D-Maltose with SH-Containing Carboxylic Acid Hydrazides // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. № 6. P. 1199–1204. (In Russian)] <https://doi.org/10.1134/S1070363218060245>
10. *Васильева М.Ю., Ершов А.Ю., Байгильдин В.А. и др.* Получение гликонаночастиц золота на основе продуктов конденсации D-лактозы и D-мальтозы с тиолсодержащими гидразидами // *Журн. общей химии.* 2018. Т. 88. № 6. С. 1027–1032. [*Vasil'eva M.Y., Ershov A.Y., Baigil'din V.A. i dr.* Synthesis of Gold Glyconanoparticles Based on the Condensation Products of D-Lactose and D-Maltose with SH-Containing Hydrazides // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. № 6. P. 1205–1209. (In Russian)] <https://doi.org/10.1134/S1070363218060257>
11. *Ершов А.Ю., Мартыненко А.А., Лагода И.В. и др.* Синтез 4-[ω-(меркаптоалкил)окси]бензоилгидразонов моно- и дисахаридов как потенциальных гликолигандов наночастиц благородных металлов // *Журн. общей химии.* 2019. Т. 89. № 2. С. 301–308. [*Ershov A.Y., Martynenkov A.A., Lagoda I.V. i dr.* Synthesis of 4-[ω-(Mercaptoalkyl)oxy]benzoylhydrazones of Mono- and Disaccharides as Potential Glycoligands of Noble Metal Nanoparticles // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. V. 89. № 2. P. 292–299. (In Russian)] <https://doi.org/10.1134/S1070363219020208>
12. *Ершов А.Ю., Васильева М.Ю., Левит М.Л. и др.* Синтез гликонаночастиц золота на основе тиолсодержащих ацилгидразонов D-гексоз и их модификация тиолированной поли(2-дезоксиз-2-метакрилоламино-D-глюкозой) // *Журн. общей химии.* 2019. Т. 89. № 2. С. 309–318. [*Ershov A.Y., Vasil'eva M.Y., Levit i dr.* Synthesis of Gold Glyconanoparticles Based on Thiol-Containing D-Hexose Acylhydrazones and Their Modification by Thiolated Poly(2-deoxy-2-methacryloylamino-D-glucose) // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. V. 89. № 2. P. 300–308. (In Russian)] <https://doi.org/10.1134/S107036321902021X>
13. *Михайлов П.П., Коровкина Э.П.* Методические указания по доклиническому изучению радиопротекторных свойств фармакологических веществ // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд. М.: Медицина, 2005. С. 724–429. [*Mikhailov P.P., Korovkina E.P.* Metodicheskie ukazaniya po doklinicheskomu izucheniyu radioprotekturnykh svoistv farmakologicheskikh veshchestv // *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* / Pod red. R.U. Khabrieva. 2-e izd. M.: Meditsina; 2005. P. 724–429. (In Russian)]
14. Методические рекомендации по вопросам определения численности кроветворных колониеобразу-

- ющих единиц (КОЕ) с помощью тестов экзогенных и эндогенных селезеночных колоний, Обнинск: МРНЦ РАМН, 1975. 11 с. [Metodicheskie rekomendatsii po voprosam opredeleniya chislennosti krovetvornykh kolonieobrazuyushchikh edinit (KOE) s pomoshch'yu testov ekzogennykh i endogennykh selezenochnykh kolonii. Obninsk: MRNC RAMN, 1975. 11 s. (In Russ.)]
15. *Березовская И.В.* Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Хим.-фарм. журн. 2003. Т. 37. № 3. С. 32–34. [*Berezovskaya I.V.* Klassifikatsiya khimicheskikh veshchestv po parametram ostroy toksichnosti pri parenteralnykh sposobakh vvedeniya // Khim.-farm. zhurn. 2003. T. 37. № 3. S. 32–34. (In Russian)]
16. *Филимонова М.В., Филимонов А.С.* Современные проблемы и перспективы разработки и внедрения отечественных противолучевых лекарственных средств // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 2. С. 127–131. [*Filimonova M.V., Filimonov A.S.* Sovremennyye problemy i perspektivy razrabotki i vnedreniya otechestvennykh protivoluchevykh lekarstvennykh sredstv // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2019. T. 59. № 2. S. 127–131 (In Russian)]
17. *Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L. et al.* Radiation countermeasure agents: an update (2011–2014) // Expert. Opin. Ther. Pat. 2014. V. 24. № 11. P. 1229–1255.
18. *Potučková E., Hrušková K., Bureš J. et al.* Structure-activity relationships of novel salicylaldehyde isonicotinoyl hydrazone (SIH) analogs: iron chelation, anti-oxidant and cytotoxic properties // PLoS One. 2014. V. 9. Iss 11. P. e112059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112059>
19. *Ponka P., Borova J., Neuwirt J. et al.* Mobilization of iron from reticulocytes. Identification of pyridoxal isonicotinoyl hydrazone as a new iron chelating agent // FEBS Lett. 1997. V. 97. № 2. P. 317–321. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(79\)80111-8](https://doi.org/10.1016/0014-5793(79)80111-8)
20. *Caro A.A., Commissariat A., Dunn C. et al.* Prooxidant and antioxidant properties of salicylaldehyde isonicotinoyl hydrazone iron chelators in HepG2 cells // Biochim. Biophys. Acta. 2015. V. 1850. № 11. P. 2256–2264. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.08.005>
21. *Charkoudian L.K., Pham D.M., Franz K.J.* A pro-chelator triggered by hydrogen peroxide inhibits iron-promoted hydroxyl radical formation // J. Am. Chem. Soc. 2006. V. 128. № 38. P. 12424–12425. <https://doi.org/10.1021/ja064806w>
22. *Владимиров В.Г., Красильников И.И., Арапов О.В.* Радиопротекторы: структура и функция. Киев: Наукова думка, 1989. 264 с. [*Vladimirov V.G., Krasil'nikov I.I., Arapov O.V.* Radioprotektory: struktura i funktsiya. Kiev: Naukova dumka, 1989. 264 s. (In Russian)]

Investigation of Radioprotective Efficiency of the Condensation Products of Thiol-containing Hydrazides with Mono- and Disaccharides

I. V. Lagoda^{a, #}, E. A. Yakunchikova^a, I. S. Drachyov^a, A. N. Grebenyuk^b, A. A. Martynenkov^c, L. Yu. Kuleshova^d, M. A. Kopanitsa^d, and A. Yu. Ershov^c

^aState Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

^bPavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

^cInstitute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

^dRyazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

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

The radioprotective activity of the sugar-containing compounds (aldose mercaptoacylhydrazones) based on condensation products of thioglycolic (TGH) and thiosalicylic (TSH) acids hydrazides with the series of natural aldoses: B-glucose (Glc), B-galactose (Gal), D-lactose (Lac) and D-maltose (Mal), was experimentally studied in mice. It was shown that application of Glc-TGH and Mal-TSH improved survival of lethally irradiated animals by 25 and 40% upon administration 1 and 24 h before irradiation respectively. It is supposed that defense of the animals' stem hemopoietic cells plays the critical role in the drugs' antiradiation activity.

Keywords: ionizing radiation, thiol-containing mono- and disaccharides, precious metals' nanoparticles glycoligands, radioprotective action

УДК 539.163:551.578.46:581.5:614.876:621.039

СООТНОШЕНИЕ ОБЪЕМНОЙ АКТИВНОСТИ ТРИТИЯ В ТАЛОМ СНЕГЕ И БЕРЕЗОВОМ СОКЕ В ЗОНЕ ВЛИЯНИЯ “ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ “МАЯК” ВЕСНОЙ 2016 ГОДА

© 2020 г. В. В. Востротин^{1,*}, А. Ю. Янов¹, Л. В. Финашов¹

¹ Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озёрск, Россия

*E-mail: vostrotin@subi.su

Поступила в редакцию 28.12.2018 г.

После доработки 26.07.2019 г.

Принята к публикации 18.09.2019 г.

В марте 2016 г. было проведено радиоэкологическое исследование березового сока и талого снега в зоне влияния Федерального государственного предприятия “Производственное Объединение “Маяк” (ПО “Маяк”). Максимальная объемная активность (ОА) трития в 19 пробах березового сока составила 190 Бк/дм³, в пробах талого снега — 110 Бк/дм³. Обработка результатов измерения показала статистически значимую ранговую корреляцию ($p = 0.02$) между ОА трития в пробах талого снега и ОА трития в пробах березового сока, попарно соответствующих одной географической координатной точке, при этом между данными по ОА для снега и березового сока не наблюдалось статистически значимого различия по парному критерию знаков. Создана упрощенная модель зависимости ОА радионуклида в березовом соке от расстояния до ПО “Маяк” в виде экспоненциально убывающей функции с постоянной составляющей. Путем обработки результатов измерений были получены параметры зависимости ОА трития в березовом соке от географических координат в виде нормального (Гауссова) распределения с постоянной составляющей. Последняя модель была предпочтительной по скорректированному значению R^2 .

Ключевые слова: тритий, окружающая среда, ПО “Маяк”, объемная активность, снег, березовый сок

DOI: 10.31857/S0869803120030157

Тритий является одним из дозообразующих радионуклидов, который образуется в результате использования ядерного топлива и его переработки предприятиями атомной промышленности.

На 62-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН рассматривался вопрос о влиянии трития на персонал, работающий на атомных объектах, и население. При работе в штатном режиме предприятий атомной промышленности объемная активность (ОА) трития в их зоне влияния не превышает уровня вмешательства и не представляет опасности для населения [1–4]. Однако в связи с малой изученностью процессов миграции трития по пищевой цепочке, НКДАР ООН считает необходимым создание базы данных об уровнях содержания трития в объектах окружающей среды и измерениях содержания трития в биологических образцах индивидуумов, подвергшихся его воздействию [5].

Применение методов статического и динамического моделирования позволит наиболее продуктивно использовать данные об уровнях объемной/удельной активности трития в объектах

окружающей среды для анализа процессов миграции трития и оценки его влияния на природные объекты и население, проживающее в зоне влияния предприятий атомной промышленности.

Высокая физическая подвижность, а также высокая химическая и радиохимическая активность трития и его соединений затрудняют процесс их улавливания, утилизации и хранения [6, 7]. Образовавшийся в процессе использования и переработки ядерного топлива, выделившийся в процессе утилизации и хранения тритий, в жидком (НТО) и газообразном состоянии (НТ) распространяется в зоне влияния предприятий и объектов атомной промышленности и увеличивает радиационную нагрузку на окружающую среду.

Одним из распространенных методов изучения содержания и миграции трития в окружающей среде является измерение его ОА в атмосферных осадках [8–10]. В частности снег, сохраняющий тритий в течение всего зимнего периода, может быть использован как индикатор для контроля радиоактивного загрязнения воздушной среды [9, 11]. Отмечается также возможность накопления в снеге эманированного из почвы и тех-

нических объектов трития в местах, где проводились подземные ядерные испытания [12]. Таким образом, анализ проб снега, отобранных в начале периода снеготаяния, позволяет получить данные об объемной активности трития в воде, которая поступит в почву и грунт за весь период накопления трития в снежном покрове.

Миграция трития в окружающей среде включает также звенья его перераспределения в процессе жизнедеятельности растений. Проведенные исследования показывают не только значительную роль растений в процессе миграции трития [13], но и сложность этого процесса. Так, в отдельных случаях наблюдаемые различия ОА трития в березовом соке и снеге в соотнесенных точках отбора [14] могут свидетельствовать о неоднаправленности миграционных путей трития, что открывает перспективы для дальнейших исследований.

ПО “Маяк” является предприятием ядерно-топливного цикла (ЯТЦ), в процессе деятельности которого происходят регламентированные сбросы трития в окружающую среду [15, 16].

Результаты опубликованных исследований отражают уровни объемной/удельной активности трития в объектах окружающей среды, находящихся в зоне влияния ПО “Маяк” [17]. Максимальные значения уровней ОА трития в атмосферных осадках наблюдались в радиусе 10 км от предприятия, однако в зависимости от азимутального направления на этом участке отмечалась высокая вариабельность уровней ОА трития — от 6 до 256 Бк/л [18]. По информации из отчета ФГУП НПО “Тайфун”, согласно данным ЦЗЛ ПО “Маяк”, значение удельной активности трития в снеговом покрове в зоне влияния ПО “Маяк” в 2013 г. не превышало 188 Бк/кг [15].

Цели исследования: установить соотношения ОА трития в березовом соке и талом снеге, создать модели зависимости ОА трития в березовом соке от расстояния и географических координат.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В марте–апреле 2016 г. было отобрано по 19 образцов березового сока и снега, попарно соответствующих одной географической координатной точке, в границах населенных пунктов и на прилегающей к ним территории, находящихся на различном удалении от ПО “Маяк” в границах Челябинской области. Отбор проб березового сока производился в соответствии с основными положениями Приказа Россельхоза от 05.12.2011 № 511 “Об утверждении Правил заготовки пищевых лесных ресурсов и сбора лекарственных растений”. Отбор проб снега проводился в соответствии с ГОСТ 17.1.5.05-85 “Охрана природы. Гидросфера. Общие требования к отбору проб

поверхностных и морских вод, льда и атмосферных осадков”.

Карта расположения точек отбора проб представлена на рис. 1, где площадь круга пропорциональна ОА трития в березовом соке. Для построения графика использовали пакеты “ggmap” [19] и “ggplot2” [20], программы статистической обработки данных R версии 3.3.3 “Another Canoe”.

Отобранные пробы снега при комнатной температуре переводили в талую воду и затем дистиллировали. Пробы березового сока также подвергались предварительной дистилляции. Определение ОА трития проводилось с помощью собственной методики выполнения измерений с использованием бета-спектрометра Quantulus-1220 по методу жидкостной сцинтилляции. Были установлены следующие метрологические характеристики: эффективность регистрации трития $(0.295 \pm 0.016) \text{ Бк}^{-1} \text{ с}^{-1}$ при доверительной вероятности 68%, предел обнаружения 8 Бк/дм³ при времени измерения 6 ч, относительная расширенная неопределенность результата измерения $11+320/\text{ОА}$, % при коэффициенте охвата $k = 2$.

Для построения графиков и статистического анализа были использованы пакеты: R версии 3.3.3 “Another Canoe”, Sigma Plot 2000. Уровень значимости был принят равным $\alpha = 5\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены результаты измерения ОА трития в березовом соке и воде растаявшего снега с привязкой к месту отбора, расстоянию и направлению от ПО “Маяк”.

При первичном анализе данных, используя межквартильное расстояние соотношения ОА в березовом соке и талом снеге, были установлены два статистических выброса, соответствующих г. Аргаяш и п. М. Куяш. Выборки оставшихся 17 значений как ОА трития в талом снеге, так и ОА в березовом соке статистически значимо отличались от выборок нормального распределения (тест Шапиро–Уилка, талый снег $W = 0.89$; $p = 0.04$, березовый сок $W = 0.75$; $p < 0.01$). В то же время обе выборки статистически значимо не отличались от выборок логнормального распределения (тест Шапиро–Уилка, талый снег $W = 0.94$; $p = 0.27$, березовый сок $W = 0.92$; $p = 0.15$). Между ОА трития в березовом соке и талом снеге наблюдалась статистически значимая ранговая корреляционная связь (тест Кендала, $\tau = 3.5$; $p < 0.01$), при этом не было статистически значимого различия (парный тест Вилкоксона, $V = 95$, $p = 0.40$, 95%-ный ДИ медианы разницы $-6.6...23.2 \text{ Бк/дм}^3$).

На рис. 2 представлены исходные данные и результат моделирования зависимости ОА трития в березовом соке (y , Бк/дм³) от расстояния до

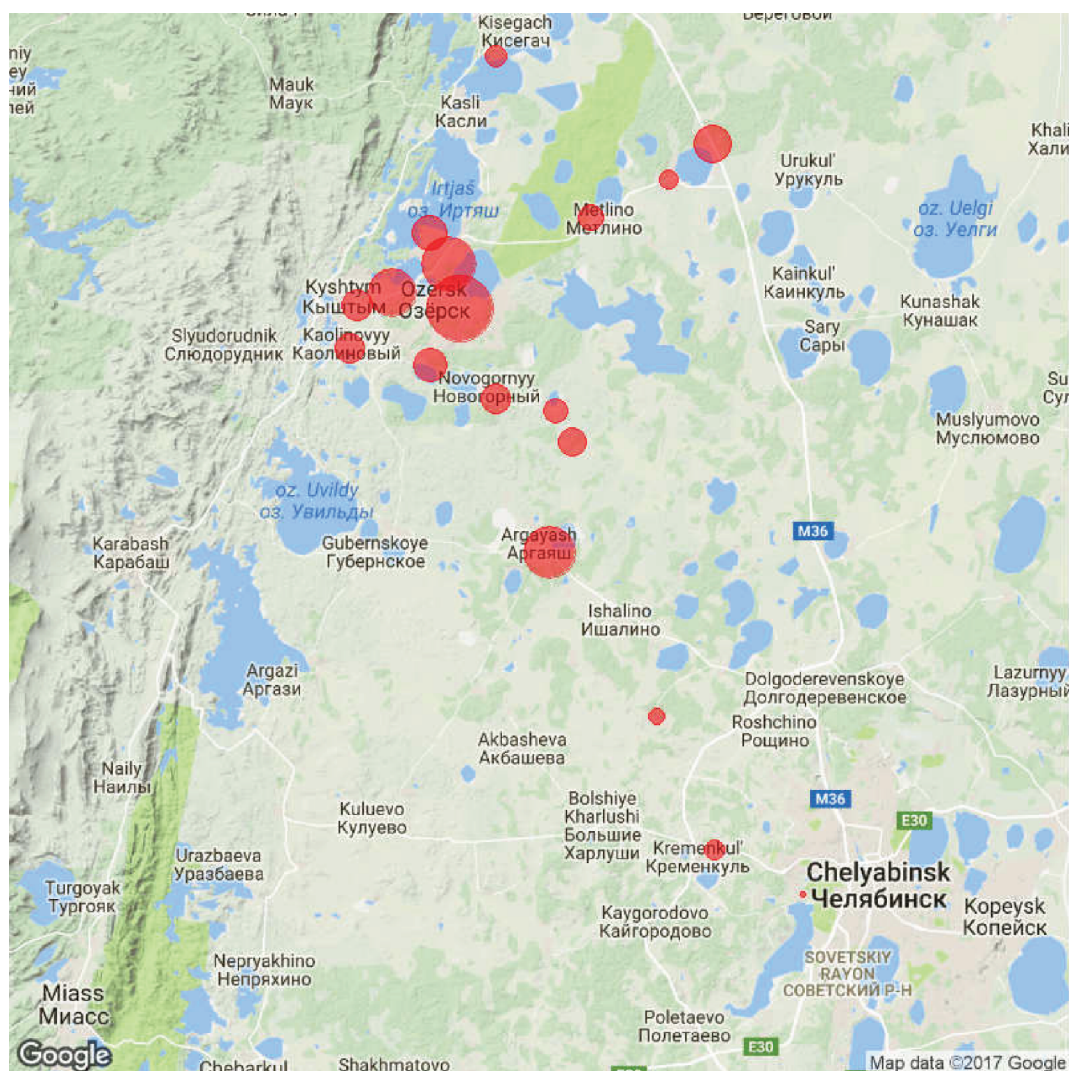


Рис. 1. Карта точек отбора проб березового сока и снега в зоне влияния ПО “Маяк” в марте 2016 г., с использованием данных сайта www.google.com/maps. Площадь круга пропорциональна ОА трития в березовом соке.

Fig. 1. Map of sampling points for birch sap and snow in the zone of influence of PA “Mayak” software in March 2016, using the data from www.google.com/maps. The area of the circle is proportional to the of tritium volume activity in birch sap.

ПО “Маяк” (r , км) в виде экспоненциально-убывающей функции с постоянной составляющей: $y = (9.5 \pm 4.5) + (137 \pm 52)e^{-(0.130 \pm 0.046)r}$. В качестве весов измерений использовались величины, обратно пропорциональные квадрату их расширенной неопределенности. Скорректированный по числу степеней свободы R^2 был равен 0.637. Все параметры модели достоверно отличались от нуля, за исключением параметра постоянной составляющей ($p = 0.054$). Период полуубывания ОА трития в березовом соке составил (5.3 ± 1.9) км. Полученная модель зависимости ОА березового сока от расстояния до ПО “Маяк” согласуется с аналогичной моделью зависимости ОА трития в талом снеге от расстояния ($a_0 = (9.0 \pm 3.9)$ Бк/дм³, $a_1 = (136 \pm 39)$ Бк/дм³, $\lambda = (0.14 \pm 0.04)$ км⁻¹, где

λ — постоянная полуубывания ОА трития в зависимости от расстояния) [2].

На заключительном этапе анализа была построена модель зависимости ОА трития в березовом соке (y , Бк/дм³) от географических координат долготы (d , °) и широты (s , °). В качестве модели была выбрана функция нормального распределения с постоянной составляющей вида:

$$y(d, s) = y_0 + A \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left(\left(\frac{d - \bar{d}}{\sigma_d} \right)^2 + \left(\frac{s - \bar{s}}{\sigma_s} \right)^2 \right) \right\}.$$

Так же как и на предыдущем этапе, в качестве весов измерений использовались величины, обратно пропорциональные квадратам их расширенной неопределенности. На рис. 3 показан результат моделирования в сравнении с исходными

Таблица 1. Результаты измерения объемной активности трития в березовом соке и талой воде растаявшего снега, с привязкой к месту отбора, расстоянию и направлению от ПО “Маяк”

Table 1. The results of measuring the volumetric activity of tritium in birch sap and melt water of snow, with reference to the place of selection, distance and direction from PA “Mayak”

№	Место отбора	Расстояние от ПО “Маяк”, r , км	Координаты точек отбора проб: °СШ; °ВД	ОА трития, Бк/дм ³	
				в березовом соке	в талом снеге
1	СЗЗ ПО “Маяк”	2.2	55.705; 60.745	190	110
2	г. Озёрск, ЮУрИБФ	6.8	55.746; 55.746	130	77
3	п. Татыш за КПП	5.8	55.651; 60.697	50	39
4	п. Новогорный	7.9	55.621; 60.804	39	80
5	г. Озёрск, СНТ (оз. Большая Наного)	8.8	55.720; 60.634	100	59
6	г. Озёрск, здание СИЧ	10.5	55.775; 60.695	53	69
7	г. Кыштым	11.8	55.708; 60.577	42	50
8	п. Худайбердинск	12.4	55.610; 60.904	26	18
9	п. Каолиновый	12.6	55.668; 60.564	39	50
10	п. Метлино	16.9	55.789; 60.964	29	14
11	п. Булатова	16.1	55.580; 60.932	33	11
12	п. Б. Куяш	25.6	55.825; 61.091	16	<8 (6.2)*
13	г. Аргаяш	25.0	55.476; 60.896	120	10
14	г. Касли, СНТ “Новинка”	28.1	55.940; 60.804	20	34
15	п. М. Куяш	31.5	55.858; 61.164	62	<8 (4.0)*
16	п. Тюбук	40.8	56.040; 60.944	14	16
17	п. Мирный	45.0	55.323; 61.071	10	15
18	п. Кременкуль	60.4	55.196; 61.168	18	12
19	г. Челябинск	68.7	55.155; 61.313	<8 (1.2)*	<8 (7.5)*

Примечание. Сокращения: СЗЗ – санитарно-защитная зона, ЮУрИБФ – Южно-Уральский институт биофизики, СИЧ – счетчик излучения человека, КПП – контрольно-пропускной пункт, СНТ – садовое некоммерческое товарищество.

* В скобках приведен промежуточный результат измерения, использованный в дальнейшей статистической обработке.

Таблица 2. Численные значения параметров модели зависимости ОА трития в березовом соке от географических координат с постоянной составляющей

Table 2. Numerical values of the model parameters of the dependence of volumetric activity of tritium in birch sap on geographical coordinates with a constant component

Параметр модели	Размерность	Значение	Стандартная ошибка	p
y_0	Бк/дм ³	12.3	2.9	0.0014
A	Бк/дм ³	210	60	0.005
$\bar{d}$	град	60.82	0.04	<10 ⁻⁴
σ_d	град	0.129	0.019	<10 ⁻⁴
$\bar{s}$	град	55.71	0.005	<10 ⁻⁴
σ_s	град	0.042	0.005	<10 ⁻⁴

Adj. $R^2 = 0.802$

данными. Численные значения параметров модели зависимости ОА трития в березовом соке от географических координат приведены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что, во-первых, все параметры модели статистически значимо отличались от нуля, во-вторых, модель зависимости ОА три-

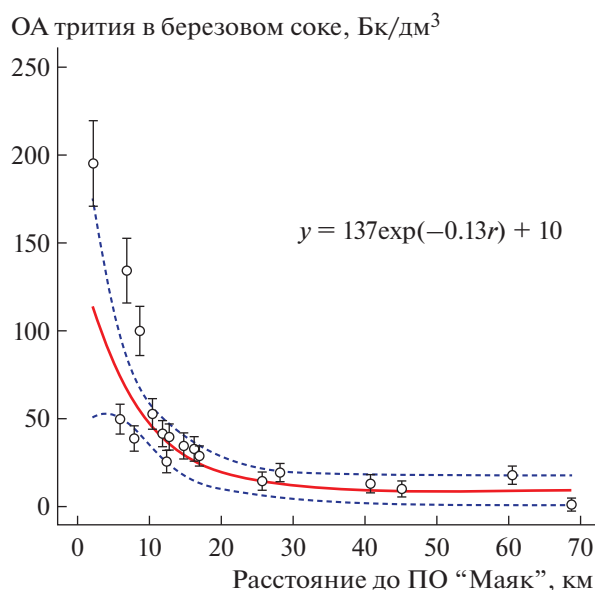


Рис. 2. Модель зависимости ОА трития в березовом соке, отобранном в марте 2016 г., от расстояния до ПО “Маяк”. 95%-ный ДИ функции представлен в виде штриховых линий. Результаты измерения ОА трития в березовом соке приведены с расширенной неопределенностью при коэффициенте охвата $k = 2$.

Fig. 2. Model of the dependence of tritium volume activity in birch sap, selected in March 2016, on the distance to PA “Mayak”. The 95% CI of function is represented as dashed lines. The results of the measurement of tritium volume activity in birch sap are presented with expanded uncertainty at a coverage factor of $k = 2$.

тия в березовом соке от географических координат, по скорректированному значению R^2 , являлась более предпочтительной, нежели модель зависимости ОА от расстояния до ПО “Маяк”. Полученное значение центра распределения ($\bar{d}$, $\bar{s}$) находилось на территории промышленной зоны, что являлось косвенным подтверждением качества выполненного анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты измерения ОА трития в снежном покрове населенных пунктов и прилегающих к ним территорий, расположенных в зоне влияния ПО “Маяк”, во всех точках отбора показали превышение среднего фонового уровня (1.7 Бк/дм³) ОА трития в осадках на территории РФ в 2016 г. [17].

В ходе анализа была обнаружена достоверная ранговая корреляция между ОА трития в березовом соке и ОА трития в талом снеге в зоне влияния ПО “Маяк”, при этом ОА трития в березовом соке и ОА трития в талом снеге статистически значимо не различались по парному критерию знаков. Пространственное распределение трития в березовом соке и снежном покрове не имело

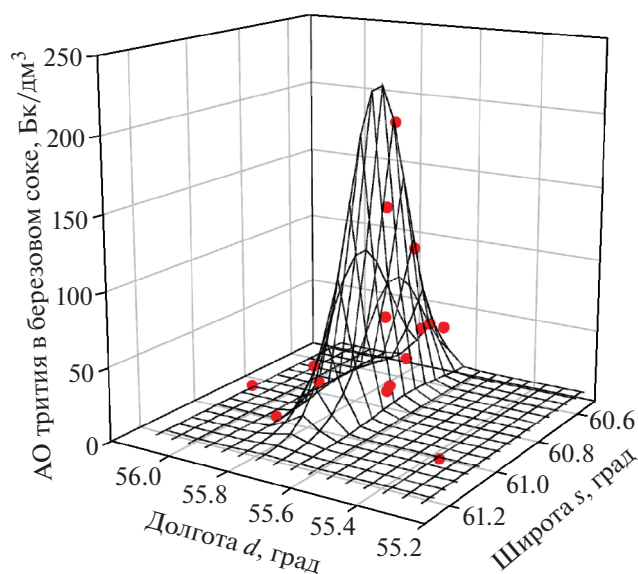


Рис. 3. Модель зависимости ОА трития в березовом соке, отобранном в марте 2016 г., от географических координат, в сравнении с результатами измерений.

Fig. 3. Model of the dependence of tritium volume activity in birch sap, selected in March 2016, on geographical coordinates, in comparison with the measurement results.

статистически значимых различий. Это может быть связано с несколькими причинами. Постоянная скорость поступления трития в грунт с атмосферными осадками в течение нескольких лет определяет распределение ОА в грунтовых водах по глубине. В случае равномерного распределения ОА трития в грунтовых водах по глубине ОА трития в березовом соке не будет зависеть от морфологии корневой системы.

Особенность грунтов может повлиять на вертикальное распределение корневой системы деревьев и, например, определить формирование большей части корневой системы в верхнем горизонте. В этом случае деревьями для образования сока будет использоваться грунтовая вода, преимущественно образованная при таянии снега текущего сезона.

Сформировавшийся загрязненный тритием слой грунтовых вод, обусловленный более ранними выбросами радионуклида с ПО “Маяк”, может оказаться вне зоны досягаемости корневой системы деревьев.

Так же как и в работе Кабанова и соавт. [14], ОА трития в березовом соке статистически значимо не отличалась от ОА трития в талом снеге. При этом, в отличие от предыдущего исследования, было выявлено ярко выраженное пространственное распределение ОА трития как в талом снеге [2], так и в березовом соке относительно центра, находящегося на территории производственной площадки ПО “Маяк”.

Разработанные модели зависимости ОА трития в березовом соке позволяют количественно оценивать уровни трития на расстоянии от 2 до 70 км до ПО “Маяк” и использоваться для оценки антропогенного воздействия, обусловленного выбросами данного радионуклида в воздух с ПО “Маяк”, на окружающую среду. Период полураспада ОА трития в березовом соке составил 5.3 ± 1.9 км и практически не отличался от периода полураспада ОА трития в талом снеге, составляющем 5.0 ± 1.4 км [2]. На расстоянии от 30 до 70 км от ПО “Маяк” уровни ОА трития в березовом соке и талом снеге соответствовали значениям 9–10 Бк/дм³, которые можно принять за фоновые в пределах исследованной территории.

ВЫВОДЫ

В зоне влияния ПО “Маяк” ОА трития в березовом соке и ОА трития в талом снеге статистически значимо не различались.

Достоверная ранговая корреляция между ОА трития в березовом соке и ОА трития в талом снеге может свидетельствовать о преимущественном поступлении трития в грунт на исследованной территории с осадками и парами воды, содержащимися в воздухе.

Две разработанные модели ОА трития в березовом соке в зависимости: 1) от расстояния до ПО “Маяк”, 2) от географических координат позволяют делать прогнозы относительного пространственного распределения радионуклида в радиусе от 2 до 70 км от данного предприятия ЯТЦ. Использование последней модели является более предпочтительным, ввиду более высокого значения скорректированного R^2 , учитывающего число степеней свободы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Государственного контракта № 17734521419170000340/11.311.17.10 от 14 июня 2017 г. “Анализ радиационного риска и медико-дозиметрическое сопровождение при работе с соединениями трития” шифр “Элемент-17”, финансируемого ФМБА России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондарева Л.Г., Рубайло А.И. Новые данные уровня загрязнения аэрозольными выпадениями трития в ближней зоне влияния Горно-химического комбината ГК Росатома // Докл. АН. 2016. Т. 467. № 1. С. 67–70. [Bondareva L.G., Rubailo A.I. New data on the level of pollution with tritium aerosol deposition in the near zone of influence of the Mining and Chemical Combine of the State Atomic Energy Agency of Rosatom // Dokl. AN. 2016. T. 467. № 1. P. 67–70. (in Russian). <https://doi.org/10.7868/S0869565216070185>

2. Востротин В.В., Янов А.Ю., Финашов Л.В. Накопление трития в снежном покрове зоны влияния ПО “Маяк” за осенне-зимний сезон 2015–2016 гг. // Вопр. радиац. безопасности. 2017. № 3 (87). С. 63–67. [Vostrotin V.V., Yanov A.Yu., Finashov L.V. Accumulation of tritium in snow cover in Mayak PA affected area during autumn and winter season of 2015–2016 // Vopr. radiac. bezopasnosti. 2017. № 3 (87). P. 63–67. (in Russian)]
3. Момот О.А., Силин И.И., Сынзыныс Б.И., Козьмин Г.В. Оценка радиационного риска для здоровья населения при наличии трития в питьевой воде. Идентификация опасности // Изв. высших учебных заведений. Ядерная энергетика. 2007. № 2. С. 84–92. [Momot O.A., Silin I.I., Synsynys B.I., Kozmin G.V. Assessment of the radiation risk to public health in the presence of tritium in drinking water. Hazard identification // Izv. vysshih uchebnyh zavedenij. Jadernaja jenergetika. 2007. № 2. P. 84–92. (in Russian)]
4. Момот О.А., Сынзыныс Б.И. Оценка риска для здоровья при употреблении питьевой воды, содержащей малые количества трития // Вестн. Калужского университета. 2017. № 2 (35). С. 96–100. [Momot O.A., Synsynys B.I. Health risk assessment for drinking small amounts of tritium // Vestn. Kaluzhskogo universiteta. 2017. № 2 (35). P. 96–100. (in Russian)]
5. Аклеев А.В., Азизова Т.В., Алексахин Р.М. и др. Итоги 62-й сессии научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 1–5 июня 2015 г.) // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 1. С. 60–72. [Akleev A.V., Azizova T.V., Alexakhin R.M. et al. Results of the 62nd session of the UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (Vienna, June 1–5, 2015) // Med. radiologija i radiac. bezopasnost'. 2016. V. 61. № 1. P. 60–72. (in Russian)]
6. Букин А.Н., Лесина И.Г., Семенов А.А. и др. Проблема трития при переработке ОЯТ // Вопр. атомной науки и техники. Серия: Материаловедение и новые материалы. 2014. № 4. С. 43–48. [Bukin A.N., Lesina I.G., Semenov A.A. et al. The problem of tritium in the processing of spent nuclear fuel // Vopr. atomnoj nauki i tehniki. Serija: Materialovedenie i novye materialy. 2014. № 4. P. 43–48. (in Russian)]
7. Hughes C.E., Cendón D.I., Harrison J.J. et al. Movement of a tritium plume in shallow groundwater at a legacy low-level radioactive waste disposal site in eastern Australia // J. Environ. Radioactiv. 2011. V. 102. Issue 10. P. 943–952.
8. Чеботина М.Я., Николин О.А., Мурашова Е.Л. Поступление трития на земную поверхность с дождевыми осадками // Водн. хозяйство России: проблемы, технологии, управление. 2012. № 5. С. 77–87. [Chebotina M.I., Nikolin O.A., Murashova E.L. Intake of tritium to earth surface through rainfall // Vodn. hozjajstvo Rossii: problemy, tehnologii, upravlenie. 2012. № 5. P. 77–87. (in Russian) (revised 14.05.2019) Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18019244>]
9. Чеботина М.Я., Николин О.А., Смагин А.И. Тритий в снеговом покрове в зонах воздействия предприятий ядерно-топливного цикла на Урале // Водн. хозяйство России: проблемы, технологии, управ-

- ление. 2014. № 2. С. 102–113. [Chebotina M.I., Nikolin O.A., Smagin A.I. Tritium in snow cover in affected areas of nuclear-cycle facilities in Urals // Vodn. hozjajstvo Rossii: problemy, tehnologii, upravlenie. 2014. № 2. P. 102–113. (in Russian) (revised 14.05.2019) Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21467267>]
10. Nankar D.P., Patra A.K., Ravi P.M. et al. Studies on the rain scavenging process of tritium in a tropical site in India // J. Environ. Radioactiv. 2012. V. 104. P. 7–13.
 11. Макаров В.Н., Торговкин Н.В. Тритий в снежном покрове бассейна р. Вилюй // Наука и образование. 2015. № 1. С. 50–55. [Makarov V.N., Torgovkin N.V. Tritium in the snow cover of the river basin Vilyuy // Nauka i obrazovanie. 2015. № 1. S. 50–55. (in Russian)]
 12. Турченко Д.В., Лукашенко С.Н., Айдарханов А.О., Ляхова О.Н. Исследование содержания трития в снежном покрове в местах проведения подземных ядерных взрывов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 2. С. 174–182. [Turchenko D.V., Lukashenko S.N., Aydarkhanov A.O., Lyakhova O.N. Investigation of the tritium content in the snow cover in underground nuclear explosions // Radiac. biologija. Radiojekonomika. 2018. V. 58. № 2. P. 174–182. (in Russian)] <https://doi.org/10.7868/S0869803118020066>
 13. Ляхова О.Н., Лукашенко С.Н., Ларионова Н.В. и др. Сравнительная оценка основных источников поступления трития в воздушную среду на территории Семипалатинского испытательного полигона // Радиация и риск. 2014. Т. 23. № 3. С. 43–56. [Lyakhova O.N., Lukashenko S.N., Larionova N.V. et al. Comparative assessment of the main sources of tritium in the air on the territory of the Semipalatinsk test site // Radiacija i risk. 2014. V. 23. № 3. S. 43–56. (in Russian)]
 14. Кабанов М.В., Маркелова А.Н., Мелков В.Н. и др. Содержание трития и радиоуглерода в природных средах в окрестностях г. Томска // Вопр. радиац. безопасности. 2013. № 4. С. 30–44. [Kabanov M.V., Markelova A.N., Melkov V.N. et al. Tritium and radio carbon content in natural environments in the vicinity of Tomsk // Vopr. radiac. bezopasnosti. 2013. № 4. P. 30–44. (in Russian)]
 15. Радиационная обстановка на территории России и сопредельных государств в 2013 году. Ежегодник. Обнинск: НПО “Тайфун”, 2014. [Radiation environment in Russia and neighboring countries in 2013. Annual. Federal State Budgeted Institution “Scientific and Production Association “Typhoon”. Obninsk, 2014.]
 16. Радиационная обстановка на территории России и сопредельных государств в 2016 году. Ежегодник. Обнинск: НПО “Тайфун”, 2017. [Radiation environment in Russia and neighboring countries in 2016. Annual. Federal State Budgeted Institution “Scientific and Production Association “Typhoon”. Obninsk, 2017. 397 p. (in Russian) [revised 14.05.2019] Available from: https://www.rpatyphoon.ru/upload/medialibrary/130/ezhegodnik_ro_2016.pdf]
 17. Янов А.Ю., Востротин В.В., Финашов Л.В. Тритий в окружающей среде Уральского региона: обзор современного состояния и анализ перспектив изучения с позиций радиологической защиты // Человек. Спорт. Медицина. 2016. Т. 16. № 2. С. 85–99. [Yanov A.Yu., Vostrotin V.V., Finashov L.V. Tritium in the environment of the Ural region: a review of the current state and analysis of the prospects of study from the standpoint of radiological protection // Chelovek. Sport. Medicina. 2016. V. 16. № 2. P. 85–99. (in Russian)] <https://doi.org/10.14529/hsm160209>
 18. Кузнецова И.А., Коркина И.Н., Ставищенко И.В. и др. К организации комплексного мониторинга состояния природной среды в районе падения отделяющихся частей ракет-носителей на территории Северного Урала // Изв. Коми научн. центра УрО РАН. № 2. 2012. С. 57–67. [Kuznetsova I.A., Korkina I.N., Stavishenko I.V. et al. To the organization of integrated monitoring of the state of the environment in the region of the fall of the separating parts of launch vehicles in the Northern Urals // Izv. Komi nauchn. centra UrO RAN. № 2. 2012. P. 57–67. (in Russian)]
 19. Kahle D. Wickham H. ggmap: Spatial Visualization with ggplot2 // R. J. № 5 (1). P. 144–161.
 20. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. New York: Springer-Verlag, 2009.

Correlation of Volume Activity of Tritium in Melted Snow and Birch Sap in “Mayak” PA Affected Area in Spring 2016

V. V. Vostrotin^{a,*}, A. Y. Yanov^a, and L. V. Finashov^a

^a Southern Urals Biophysics Institute (SUBI), Ozyorsk, Russia

*E-mail: vostrotin@subi.su

Radioecological investigation of birch sap and melted snow in the affected area of the Federal State Enterprise “Mayak” Production Association (“Mayak” PA) was performed in March 2016. Maximum volume activity (VA) of tritium in 19 samples of birch sap made 190 Bq/dm³, in the samples of melted snow – 110 Bq/dm³. Processing of the measured results showed a statistically significant grade correlation ($p = 0.02$) between VA of tritium in samples of melted snow and VA of tritium in samples of birch sap correspondingly pairwise to one geographical location; at that no statistically significant difference in pairwise sign test was observed between VA values. A simplified model of decrease of radionuclide VA in birch sap in relation to the distance from “Mayak” PA in the form of exponential function was developed. Parameters of normal (Gaussian) distribution with constant component of dependence of tritium VA in birch sap from geographic coordinates were obtained by means of processing the results of the measurements. The latter model was preferential regarding value of adjusted R^2 .

Keywords: tritium, environment, “Mayak” PA, volume activity, snow, birch sap

УДК 546.296:613.5:539.16.08:614.876

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГОДОВЫХ ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ОТ РАДОНА НА ТЕРРИТОРИИ ГОМЕЛЬСКОЙ, МОГИЛЕВСКОЙ И ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТЕЙ

© 2020 г. А. Л. Чеховский^{1,*}, Д. Н. Дроздов¹, И. В. Жук², Л. А. Чунихин¹¹Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины, Гомель, Республика Беларусь²Объединенный институт энергетических и ядерных исследований – Сосны НАН Беларусь, Минск, Республика Беларусь

*E-mail: chehovskii@mail.ru

Поступила в редакцию 05.04.2019 г.

После доработки 13.09.2019 г.

Принята к публикации 20.11.2019 г.

В статье рассматривается проблема облучения населения естественным радиоактивным газом радона и его дочерними продуктами распада. Показаны различия геологических и радиоэкологических условий, определяющие формирование объемной активности радона на территории восточных областей Республики Беларусь, количественно выраженные в комплексном радоновом показателе. Значения средних годовых эффективных доз облучения населения от радона, оцененные по моделям МКРЗ и НКДАР ООН, для Витебской области составляют 1.49 ± 0.09 мЗв/год и 2.45 ± 0.15 мЗв/год; для Гомельской области – 0.60 ± 0.04 мЗв/год и 0.99 ± 0.06 мЗв/год; для Могилевской области – 1.30 ± 0.09 мЗв/год и 2.14 ± 0.14 мЗв/год соответственно.

Ключевые слова: радон, дочерние продукты распада, объемная активность, эффективная доза, комплексный радоновый показатель

DOI: 10.31857/S0869803120030042

Радон – благородный радиоактивный газ, тяжелее воздуха, не имеющий вкуса, цвета и запаха, образующийся в радиоактивной цепочке в процессе распада естественных радионуклидов семейства урана и тория. Согласно оценке Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН, радон и его дочерние продукты распада (ДПР) определяют примерно 66% годовой индивидуальной эффективной дозы облучения, получаемой населением от земных источников радиации, и примерно 50% дозы от всех источников радиации [1]. Наиболее значимым и распространенным дозовым фактором является воздействие радона, содержащегося в воздухе помещений жилых и общественных зданий и на рабочих местах. Радон, являясь компонентом воздуха, попадает в легкие человека при дыхании. По данным Всемирной организации здравоохранения, воздействие радона повышает риск возникновения и развития рака легкого [2] вследствие воздействия высокоэнергетического α -излучения при распаде радона и его ДПР на высокочувствительные клетки дыхательной системы. Увеличение риска рака легкого отмечается как после контакта с радоном и его ДПР [3], так и в отношении воздействия характерного для радона излучения с низкой ли-

нейной потерей энергии [1]. По оценкам экспертов Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ), облучение населения за счет радона обуславливает до 15% общего количества заболеваний раком легкого [4]. Представленные исследования разных международных организаций указывают на важность и актуальность “радоновой проблемы”.

Воздействие на человека радона и его ДПР всегда представляло определенные сложности для проведения дозиметрических оценок. Данное воздействие относится к внутреннему облучению и достаточно сложно поддается индивидуальному радиационному мониторингу, относительно легко проводимому в случае внешнего радиационного облучения. Вследствие малого периода полураспада ДПР радона мониторинг облучения радоном не может быть выполнен стандартными методами, применяемыми при мониторинге внутреннего облучения. При ингаляции ДПР радона происходит облучение исключительно тканей респираторного тракта, в то время как на остальные органы и ткани человека радиационное воздействие пренебрежимо мало. Перечисленные факторы приводят к тому, что все дозиметрические оценки облучения человека за счет ингаляци-

онного поступления ДПР радона производятся исключительно косвенными методами.

Необходимо подчеркнуть, что дозы облучения от естественных радионуклидов, представленных в основном радоном [1], важны при сопоставительном анализе последствий радиационных аварий или штатной деятельности предприятий ядерно-топливного цикла. Это особенно актуально для территории Беларуси в связи с аварией на Чернобыльской АЭС и скорым введением в эксплуатацию первой белорусской АЭС. Такой учет позволяет определить приоритеты реабилитационных мероприятий, направленных на снижение радиационных нагрузок на население, и позволяет уточнить существующую радиационную обстановку с учетом всех источников радиационного воздействия.

Цель работы — оценить условия формирования эффективной дозы облучения населения от радона и его ДПР для территорий Гомельской, Могилевской и Витебской областей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Определение средних годовых эффективных доз облучения от радона и его ДПР проводится через объемную активность (ОА) радона. В исследованиях использованы результаты измерения ОА радона в жилых зданиях, проведенных коллективом авторов совместно с сотрудниками ГНУ «Объединенный институт энергетических и ядерных исследований — Сосны» (г. Минск) в течение 2005–2016 гг. на территории Гомельской, Могилевской и Витебской областей [5, 6]. Плотность размещения дозиметров обусловлена распределением населенных пунктов (НП) на данной территории. В рамках НП измерения проводились с учетом специфики жилищного фонда (процентное соотношение деревянных, кирпичных, панельных домов и т.д.; одно- и многоэтажных домов, конструктивных особенностей фундамента). Экспозиция каждого измерения составляла по 3 мес. в холодное и теплое время года. Такой подход позволял учитывать возможные колебания ОА радона. Количество измерений по областям: Витебская — 732 в 108 НП (охвачено 26.8% НП области), Гомельская — 1080 в 54 НП (охвачено 13.5% НП области), Могилевская — 705 в 95 НП (охвачено 29.4% НП области). Всего 2517 измерений в 257 НП.

Исследования были выполнены по методике МВИ. МН. 1111-99, позволяющей проводить мониторинг радона [7]. Суть метода состоит в том, что в некоторых диэлектрических материалах α -частицы радона и его ДПР (как и другие тяжелые ядерные частицы) производят радиационные повреждения (латентные треки), которые после протравливания в химических реагентах могут

быть подсчитаны с помощью оптического микроскопа или другим способом. В наших исследованиях в качестве детекторов была использована нитроцеллюлозная пленка LR-115 типа 2 производства фирмы DOSIRAD (Франция), позволяющая применить относительно простой искровой способ подсчета треков на детекторах. Расчет ОА радона в воздухе помещений проводился по формуле (1):

$$A = \frac{\bar{N} - N_0}{\varepsilon_0 T_3}, \quad (1)$$

где A — объемная активность радона, Бк м⁻³; $\bar{N}$ — плотность треков на детекторе, трек·см⁻²; N_0 — уровень собственного фона трекового детектора, трек см⁻²; ε_0 — чувствительность комплекса КСИОАР-01, трек см⁻² Бк⁻¹ м³ сут⁻¹; T_3 — длительность экспозиции, сут.

Также использовались значения ОА радона, полученные методом комплексного радонового показателя (КРП). Обоснование, статистические показатели модели и метод расчета ОА радона по КРП представлены в работах [8–10]. Суть данного подхода состоит в использовании для расчета ОА радона ряда косвенных показателей: концентрации урана в почвах (‰), дочернобыльской мощности экспозиционной дозы (МЭД) (мкР/ч), коэффициента фильтрации почвы (м/сут) — аналога коэффициента диффузии радона, глубины залегания первого водоносного горизонта (м). Абсолютные величины указанных факторов нормируются на их максимальные значения для формирования единообразных шкал, различающихся по количественным характеристикам показателей, и перехода к относительной размерности величин для упрощения дальнейших вычислений. Подробное обоснование указанных косвенных факторов, а также литературные источники для их определения представлены в работе [10]. Далее проводится расчет значения КРП, который представляет собой произведение нормированных значений указанных косвенных факторов. После этого рассчитывается значение ОА радона согласно регрессионному уравнению (2):

$$OA = 6200 \text{ КРП} + 40, \quad (2)$$

где ОА — объемная активность радона, Бк м⁻³; КРП — значение комплексного радонового показателя, отн. ед.

Для построения регрессионного уравнения (2) использовались результаты измерения ОА радона в жилых зданиях [5, 6]. При проведении статистического анализа наибольшая точность модели и степень связи были показаны при использовании КРП ($r = 0.81 \pm 0.002$, $t_{\text{эмп}} > t_{\text{крит}}$ при $p < 0.05$; неопределенность модели 34%) [8]. Значения ОА радона, полученные по модели КРП, не имеют

достоверных различий со значениями ОА радона, полученных экспериментальным путем, и могут использоваться совместно [8–10].

Точки определения ОА радона методом КРП были равномерно распределены по территории трех областей (Гомельской, Могилевской и Витебской) с привязкой к географическим координатам реперных точек и представлены в виде сетки с размером ячейки 5×5 км. Объем данных, рассчитанный по модели КРП, составил 1395 значений ОА радона.

Для оценки средних эффективных доз облучения населения от ингаляционного поступления радона и его ДПР использовались две модели перехода от ОА радона к эффективной дозе: модель МКРЗ [11] и модель НКДАР ООН [1].

В Публикации № 65 МКРЗ было предложено использовать прямое сравнение ущерба, связанного с единицей эффективной дозы при внешнем облучении, с единицей экспозиции радона. Расчет проводился исходя из экспозиции по скрытой энергии радона в течение 7000 ч в год, которая составляет 1.56×10^{-2} МДж ч м⁻³ на 1 Бк м⁻³ ОА радона или 0.4 Бк м⁻³ эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона и его ДПР (с учетом коэффициента перехода от ОА к ЭРОА $F = 0.4$). Согласно Публикации № 60 МКРЗ, ущерб на единицу эффективной дозы для населения при внешнем облучении составляет 7.3×10^{-5} мЗв⁻¹ [12]. Это значение ущерба учитывает все вредные эффекты ионизирующего излучения на организм человека. Согласно Публикации № 65 МКРЗ, ущерб на единицу экспозиции радона составляет 8×10^{-5} (МДж ч м⁻³)⁻¹ [11]. Исходя из этого величина ущерба от единицы экспозиции радона к эффективной дозе составляет 1.1 мЗв/(МДж ч м⁻³). Таким образом, значение дозового коэффициента, рассчитанного по Публикации № 65 МКРЗ, составляет 0.017 мЗв год⁻¹/Бк м⁻³ ОА радона или 6.1 нЗв ч⁻¹/Бк м⁻³ ЭРОА радона при 7000 ч в год [11].

В дальнейшем НКДАР ООН была предложена аналогичная модель, которая, тем не менее, имела ряд существенных отличий [1]. В ней учитывалась ОА торона, которая или измеряется при проведении исследований, или принимается за постоянное значение (мировое значение). Коэффициент перехода от ОА радона к ЭРОА равен 0.5. Кроме того, была введена новая переменная — доля времени нахождения в помещении (0.8) и на открытом воздухе (0.2) с соответствующей корректировкой на стандартное число часов в году (общее число 8800 ч). В результате дозовый коэффициент этой модели несколько выше и составляет 9 нЗв ч⁻¹/Бк м⁻³ ЭРОА радона на стандартное число часов в году (8800 ч). При этом общий ход рассуждений и последовательность расчета перехода от ОА к эффективной дозе аналогичны для обеих моделей, при этом эффективные дозы от

радона и его ДПР, рассчитанные по модели НКДАР ООН, примерно в 1.5 раза больше, чем по модели МКРЗ.

В инструкции [13], являющейся нормативным документом для Республики Беларусь при оценке индивидуальных эффективных доз облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения, значение дозового коэффициента принято равным 0.028 мЗв год⁻¹/Бк м⁻³ ОА радона или 9 нЗв ч⁻¹/Бк м⁻³ ЭРОА радона, которое соответствует рекомендациям НКДАР ООН [1]. Однако модель, предложенная в Публикации № 65 МКРЗ [11], до сих пор не потеряла актуальности и активно используется в научных исследованиях. В публикации МКРЗ № 115 [4], посвященной проблеме радона, не предложена альтернатива данной модели. Таким образом, обе модели могут использоваться для расчета эффективных доз облучения от радона и его ДПР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование более 50% дозы облучения от естественных радионуклидов определяется радонном и его ДПР, а значит рядом факторов, обуславливающих его ОА, вследствие чего характер распределения доз облучения от данного радионуклида зависит от характера распределения его ОА. Распределение ОА радона для разных областей территории Республики Беларусь имеет некоторые особенности, которые обуславливают различия в закономерностях как формирования, так и уровня дозы облучения населения, проживающего на этих территориях.

Согласно результатам картирования территории Республики Беларусь по концентрации радона в жилых зданиях, наблюдаются различия как по разбросу значений, так и по характеру однородности территории в отношении ОА радона [14, 15]. На рис. 1 представлены распределения ОА радона для территории Витебской, Гомельской и Могилевской областей.

Из рис. 1 видно, что для трех областей имеет место классическая форма распределения ОА радона, которая соответствует логнормальному закону [1, 16]. Проверка формы распределения ОА радона выполнена с помощью критериев Колмогорова—Смирнова ($K-d < 0.15$ при $p < 0.01$) и Шапиро—Уилка ($W > 0.95$ при $p < 0.01$), центральные оценки представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что наибольшая дисперсия значений ОА радона наблюдается в Витебской обл., наименьшая — в Гомельской обл., кратность дисперсий равна 3. Величина 99%-ного квантиля для Витебской обл. составила 245 Бк/м³, в Гомельской — 90 Бк/м³ и в Могилевской обл. — 180 Бк/м³. Сравнительный анализ распределений ОА радона трех областей, выполненный с помо-

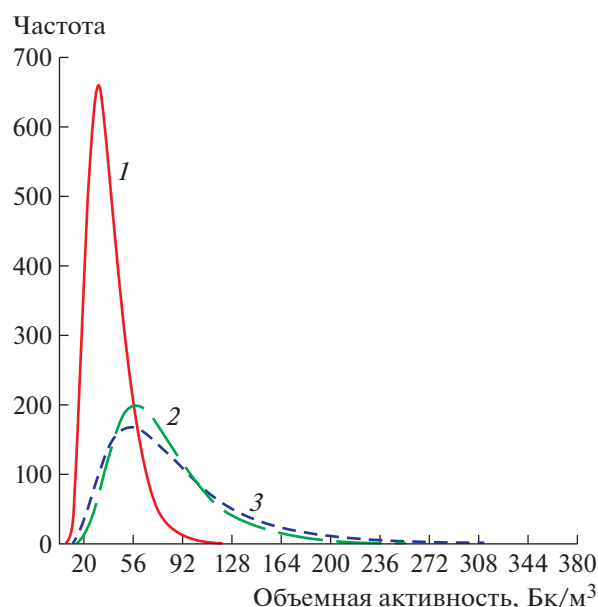


Рис. 1. Распределения ОА радона для территорий восточных областей Республики Беларусь (1 – Гомельская, 2 – Могилевская, 3 – Витебская).

Fig. 1. Distribution of VA of radon for the territories of the eastern regions of the Republic Belarus (1 – Gomel, 2 – Mogilev, 3 – Vitebsk).

щью критерия Колмогорова–Смирнова, показал достоверное различие средних значений ($p < 0.01$). Наблюдаемые различия можно увязать с особенностями геологических и радиоэкологических условий, в том числе содержанием урана в почвах, дочернобыльской мощностью экспозиционной дозы (МЭД), коэффициентом фильтрации почв для радона, глубиной залегания первого от поверхности водоносного горизонта. Обоснование применения данных показателей, лежащих в основе КРП, приводится в работе [8], где показано, что в качестве интегральной оценки геолого-экологических условий территории Республики Беларусь по радону можно использовать комплексный радоновый показатель.

Сравнительный анализ значений комплексного радонового показателя, рассчитанный для каждой области согласно [8, 10], показал достоверные различия геологических и радиоэкологических условий Гомельской области по отноше-

нию к Витебский и Могилевской областям на уровне значимости $p < 0.01$, между Витебской и Могилевской областями на уровне значимости $p < 0.07$. Из чего следует, что условия формирования ОА радона Гомельской области резко отличаются от условий Витебской и Могилевской области, что и объясняет 2-кратную разницу средних значений ОА радона.

Значения ОА радона позволяют определить среднюю годовую эффективную дозу (СГЭД) облучения населения. На рис. 2, а и б представлены распределения СГЭД облучения от ОА радона для районов Витебской, Гомельской и Могилевской областей, полученные по моделям условного дозового перехода МКРЗ и НКДАР ООН соответственно.

Из рис. 2 видно, что распределение СГЭД для Гомельской обл. имеет некоторые отличия, как по величине, так и по вариации значений СГЭД по районам. Распределения средних районных значений СГЭД от радона для Витебской, Гомельской и Могилевской области представлены в табл. 2.

Результаты табл. 2 показывают достоверные различия средних районных значений СГЭД Гомельской области от СГЭД Витебской ($t = 9.1$, $p < 0.01$) и Могилевской областей ($t = 7.4$, $p < 0.01$). Достоверного различия СГЭД между Витебской и Могилевской областями не установлено ($t = 1.5$, $p = 0.133$).

Критерием однородности геолого-экологических условий территории может служить модель КРП, позволяющая определить ОА, значения которых использованы для расчета СГЭД. Зависимости между средними районными СГЭД от радона, рассчитанными по моделям МКРЗ и НКДАР ООН, и значениями КРП, нормированными на максимальную величину по области, представлены на рис. 3, а и б соответственно.

Из рис. 3 видно, что значения СГЭД Витебской и Могилевской областей соответствуют одному распределению. Коэффициенты регрессии для регрессионных уравнений СГЭД для Витебской и Могилевской областей соотносятся как 1:1, для Витебской и Гомельской областей – 5:1 и для Могилевской и Гомельской областей – 4:1.

Таблица 1. Оценки параметров распределения ОА радона для территории восточных областей Республики Беларусь
Table 1. Estimates of the distribution of VA of radon for the territory of the eastern regions of the Republic Belarus

Область	Число измерений	$\bar{X} \pm m_x$, Бк/м ³	SD, Бк/м ³	AS	ES
Витебская	732	85.68 ± 2.37	48.26	1.59 ± 0.12	4.71 ± 0.24
Гомельская	1080	38.19 ± 0.65	15.73	1.17 ± 0.10	2.04 ± 0.20
Могилевская	705	77.30 ± 1.73	34.38	1.06 ± 0.12	1.50 ± 0.25

Примечание. $\bar{X}$ – среднее арифметическое, m_x – стандартная ошибка, SD – стандартное отклонение, AS – асимметрия, ES – эксцесс.

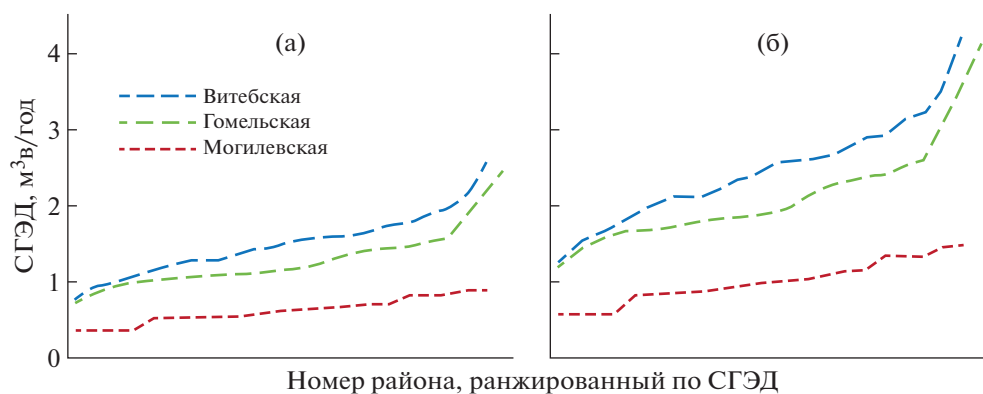


Рис. 2. Распределения СГЭД облучения от ОА радона для территорий восточных областей Республики Беларусь.
Fig. 2. Distributions of the AAED radiation from VA of radon for the territories of the eastern regions of the Republic Belarus.

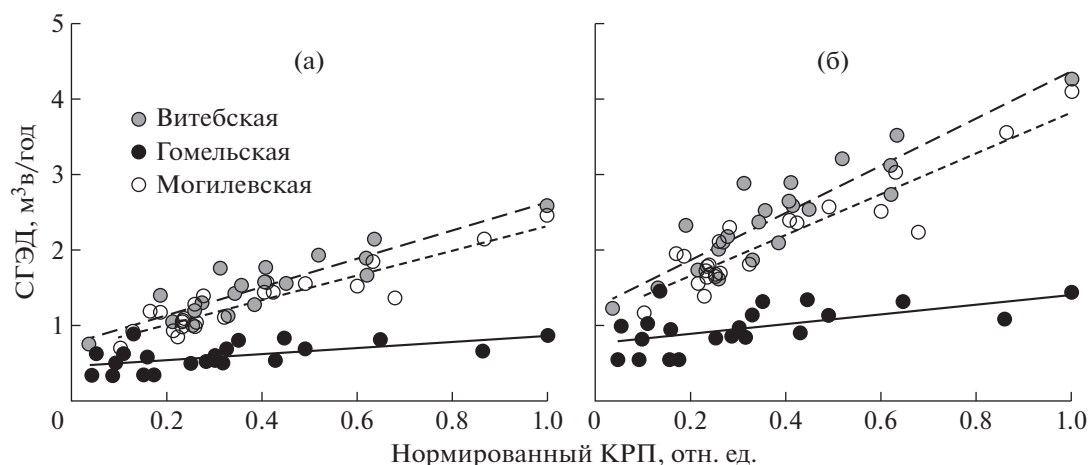


Рис. 3. Зависимость средних районных СГЭД от радона и его ДПР, от нормированных по области значений КРП.
Fig. 3. Dependence of average regional AAED on radon and its DPD, on normalized values in the region CRI.

Значения параметров регрессионных уравнений приведены в табл. 3.

Для территорий Витебской и Могилевской областей наблюдается сильная корреляционная связь между СГЭД и нормированным КРП ($r > 0.9$ при $p < 0.05$), для Гомельской области имеет место средняя корреляционная связь (для модели МКРЗ $r = 0.68$ при $p < 0.05$; для НКДАР ООН $r = 0.52$ при $p < 0.05$). Полученные значения коэффициентов корреляции можно объяснить контрастом геологических и радиоэкологических условий на территории Витебской и Могилевской областей, выраженных в факторах модели КРП. В отношении Гомельской области не наблюдается резких изменений факторов дозоформирования, что указывает на относительную однородность территории. В этой связи для условий Гомельской области может быть получено среднее значение, которое можно распространить на всю территорию. Как показано в ранее проведен-

ных исследованиях [9, 14], для Гомельской области не характерны критические зоны радоноопасности.

Необходимо отметить, что зависимость ОА радона (и, как следствие, СГЭД) от ряда косвенных

Таблица 2. Оценки средних районных значений СГЭД (мЗв/год) от ОА радона для территории восточных областей Республики Беларусь

Table 2. Estimates of the distribution of the average regional values of AAED from VA of radon for the territory of the eastern regions of the Republic Belarus

Область	N	Модель МКРЗ		Модель НКДАР	
		$\bar{X} \pm m_x$	SD	$\bar{X} \pm m_x$	SD
Витебская	21	1.49 ± 0.09	0.43	2.45 ± 0.15	0.70
Гомельская	21	0.60 ± 0.04	0.17	0.99 ± 0.06	0.28
Могилевская	21	1.30 ± 0.09	0.41	2.14 ± 0.14	0.68
Всего	63	1.13 ± 0.06	0.52	1.86 ± 0.10	0.86

Таблица 3. Параметры регрессионных уравнений СГЭД для Витебской, Гомельской и Могилевской областей
Table 3. Parameters of regression equations of AAED for Vitebsk, Gomel and Mogilev regions

Область	Модель МКРЗ				Модель НКДАР			
	<i>b</i>	<i>a</i>	<i>R</i> ²	SER	<i>b</i>	<i>a</i>	<i>R</i> ²	SER
Витебская	1.88 ± 0.19	0.77 ± 0.08	0.83	0.18	3.09 ± 0.31	1.27 ± 0.14	0.83	0.30
Гомельская	0.45 ± 0.11	0.44 ± 0.04	0.48	0.12	0.57 ± 0.02	0.81 ± 0.04	0.27	0.20
Могилевская	1.64 ± 0.10	0.68 ± 0.04	0.85	0.48	2.69 ± 0.37	1.13 ± 0.13	0.85	0.26

Примечание. SER — стандартная ошибка регрессионной модели.

показателей, в том числе почвенных и геологических, находит отражение в современных научных источниках [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования показаны различия геологических и радиэкологических условий, определяющие формирование ОА радона, количественно выраженные в комплексном радоновом показателе. Закономерности формирования ОА радона для территории Витебской и Могилевской области отличаются от закономерностей Гомельской области, что выражается в особенностях распределения. Среднее значение ОА радона для Гомельской области составляет 38.19 ± 0.65 Бк/м³ (SD 15.73; 99% квантиль 90 Бк/м³), для Могилевской области — 77.30 ± 1.73 Бк/м³ (SD 34.38; 99% квантиль 180 Бк/м³), для Витебской области — 85.68 ± 2.37 Бк/м³ (SD 48.26; 99% квантиль 245 Бк/м³). Последующая оценка эффективных доз по значениям ОА радона для исследуемых областей показала достоверные различия средних районных значений СГЭД Гомельской области от СГЭД Витебской ($t = 9.1, p < 0.01$) и Могилевской областей ($t = 7.4, p < 0.01$). Достоверного различия СГЭД между Витебской и Могилевской областями не установлено ($t = 1.5, p = 0.133$). Среднее значение СГЭД по моделям МКРЗ и НКДАР ООН для Витебской области составляет 1.49 ± 0.09 мЗв/год (SD 0.43) и 2.45 ± 0.15 мЗв/год (SD 0.70); для Гомельской области составляет 0.60 ± 0.04 мЗв/год (SD 0.17) и 0.99 ± 0.06 мЗв/год (SD 0.28); для Могилевской области — 1.30 ± 0.09 мЗв/год (SD 0.41) и 2.14 ± 0.14 мЗв/год (SD 0.68), соответственно.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования, представленные в публикации, выполнены при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (Б18М-115 “Оценка распределения объемной активности радона на территории Гомельской области” от 30.05.2018 г., науч. рук. А.Л. Чеховский).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Источники и эффекты ионизирующего излучения // Отчет НКДАР ООН 2000 года с научными приложениями. 2002. 319 с. [Istochniki i efekty ioniziruyushchego izlucheniya // Otchet NKDAR OON 2000 goda s nauchnymi prilozheniyami. 2002. 319 s.].
2. Радон и рак: информационный бюллетень // Всемирная организация здравоохранения. 2005. № 291. 4 с. [Radon i rak: informatsionnyy byulleten' // Vsemirnaya organizatsiya zdavooohraneniya. 2005. № 291. 4 s.].
3. Health Effects of Exposure to Radon // Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI). 1999. 432 p.
4. ICRP, 2010. Lung Cancer Risk from Radon and Progeny and Statement on Radon. ICRP Publication 115. Ann. ICRP 40 (1).
5. Карабанов А.К., Чунихин Л.А., Чеховский А.Л. и др. Карта радонового риска Беларуси // Природные ресурсы. 2015. № 2. С. 73–78. [Karabanov A.K., Chunihin L.A., Chekhovskij A.L. et al. Karta radonovogo riska Belarusi // Prirodnye resursy. 2015. № 2. S. 73–78. (In Russian)]
6. Карабанов А.К., Чунихин Л.А., Чеховский А.Л. и др. Радон и дочерние продукты распада в воздухе зданий на территории Беларуси // Природопользование. 2015. Вып 27. С. 49–53. [Karabanov A.K., Chunihin L.A., Chekhovskij A.L. et al. Radon i dochernie produkty raspada v vozduhe zdaniy na territorii Belarusi // Prirodopol'zovanie. 2015. Vyp. 27. S. 49–53. (In Russian)]
7. Методика определения объемной активности радона в воздухе жилых и производственных помещений с использованием интегральных радонометров на основе твердотельных трековых детекторов альфа-частиц. МВИ. МН 1111-99. 2002. 19 с. [Metodika opredeleniya ob'emnoj aktivnosti radona v vozduhe zhilyh i proizvodstvennyh pomeshchenij s ispol'zovaniem integral'nyh radonometrov na osnove tverdotel'nyh trekovyh detektorov al'fa-chastic. MVI. MN 1111-99. 2002. 19 s. (In Russian)]
8. Чеховский А.Л. Оценка радоновой опасности по косвенным показателям радона (на примере восточных областей Беларуси): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Минск: БГУ, 2017. [Chekhovskij A.L. Ocenka radonovoj opasnosti po kosvennym pokazatelyam radona (na primere vostochnykh oblastej Belarusi): Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Minsk: BGU, 2017. (In Russian)]

9. Чеховский А.Л. Определение критических зон радоноопасности по методу комплексного радонового показателя и картированию радонового риска // Изв. Гомельского гос. ун-та им. Ф. Скорины. 2015. № 6 (93). С. 46–52. [Chekhovskij A.L. Opredelenie kriticheskikh zon radonoopasnosti po metodu kompleksnogo radonovogo pokazatelya i kartirovaniyu radonovogo riska // Izv. Gomel'skogo gos. universiteta im. F. Skoriny. 2015. № 6 (93). S. 46–52. (In Russian)]
10. Чунихин Л.А., Чеховский А.Л., Дроздов Д.Н. Методический подход по оценке радоновой опасности территории // АНРИ. 2017. № 1. С. 50–54. [Chunihin L.A., Chekhovskij A.L., Drozdov D.N. Metodicheskij podhod po ocenke radonovoj opasnosti territorii // ANRI. 2017. № 1. S. 50–54. (In Russian)]
11. ICRP, 1993. Protection Against Radon-222 at Home and at Work. ICRP Publication 65. Ann. ICRP 23 (2).
12. ICRP, 1991. Annual Limits on Intake of Radionuclides by Workers Based on the 1990 Recommendations. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21 (1–3).
13. Оценка индивидуальных доз облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения. Инструкция 2.6.1. Минздрава Республики Беларусь, 2006. 20 с. [Ocenka individual'nyh doz oblucheniya naseleniya za schet prirodnyh istochnikov ioniziruyushchego izlucheniya. Instrukciya 2.6.1. Minzdrava Respubliki Belarus', 2006. 20 s. (In Russian)]
14. Чеховский А.Л., Дроздов Д.Н. Картирование территории Гомельской, Могилевской и Витебской областей по комплексному радоновому показателю и объемной активности радона в жилых зданиях // Радиация и риск. 2016. Т. 25. № 4. С. 126–136. [Chekhovskij A.L., Drozdov D.N. Kartirovanie territorii Gomel'skoj, Mogilevskoj i Vitebskoj oblastej po kompleksnomu radonovomu pokazatelyu i ob'emnoj aktivnosti radona v zhilyh zdaniyah // Radiaciya i risk. 2016. T. 25. № 4. S. 126–136. (In Russian)]
15. Чунихин Л.А., Чеховский А.Л., Дроздов Д.Н. Карта радоновой опасности территории Республики Беларусь // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9. № 4. С. 43–46. [Chunihin L.A., Chekhovskij A.L., Drozdov D.N. Karta radonovoj opasnosti territorii Respubliki Belarus' // Radiac. gigena. 2016. T. 9. № 4. S. 43–46. (In Russian)]
16. Крисюк Э.М., Стамат И.П. Организация и проведение выборочного обследования уровней облучения населения за счет радона в жилых домах // АНРИ. 1997. № 3. С. 25–30. [Krisyuk E.M., Stamat I.P. Organizaciya i provedenie vyborochnogo obsledovaniya urovnej oblucheniya naseleniya za schet radona v zhilyh domah // ANRI. 1997. № 3. S. 25–30. (In Russian)]
17. Branion-Calles M.C., Nelson T.A., Henderson S.B. A geospatial approach to the prediction of indoor radon vulnerability in British Columbia, Canada // J. Exposure Sci. & Environ. Epidemiol. 2016. T. 26. P. 554–565.
18. Chen J., Ford K.L. A study on the correlation between soil radon potential and average indoor radon potential in Canadian cities // J. Environ. Radioactiv. 2017. T. 166. P. 152–156.

Determination of Annual Effective Doses of Irradiation of Population from Radon on Territory of Gomel, Mogilev and Vitebsk Regions

A. L. Chekhovskiy^{a, #}, D. N. Drozdov^a, I. V. Zhuk^b, and L. A. Chunikhin^a

^a Francis Skaryna Gomel State University, Gomel, Republic of Belarus

^b Joint Institute for Energy and Nuclear Research – Sosny, Minsk, Republic of Belarus

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

The article considered problem of exposure of population to natural radioactive gas radon and its daughter decay products. Shown differences in geological and radioecological conditions that determine formation of volumetric activity radon in territory of eastern regions of Republic of Belarus, are quantitatively expressed in a complex radon index. Values of average annual effective doses exposure of population from radon estimated by models ICRP and UNSCEAR for Vitebsk region accord 1.49 ± 0.09 mSv/year and 2.45 ± 0.15 mSv/year; for Gomel region is 0.60 ± 0.04 mSv/year and 0.99 ± 0.06 mSv/year; for Mogilyov region is 1.30 ± 0.09 mSv/year and 2.14 ± 0.14 mSv/year respectively.

Keywords: radon, daughter decay products, volumetric activity, effective dose, complex radon index

НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ РАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ. Том 1. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА / Под общей ред. проф. М.И. Балонова. Санкт-Петербург, 2019. 320 с.

DOI: 10.31857/S0869803120030030

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева выпустил в свет монографию, подготовленную группой авторов под редакцией проф. М.И. Балонова “Научные основы радиационной защиты в современной медицине. Том 1. Лучевая диагностика”. Монография посвящена проблемам оценки уровней медицинского облучения в Российской Федерации, вопросам радиационной защиты пациентов и персонала, нормативно-методического обеспечения радиационной безопасности в медицинской практике. Данная монография представляет научные основы радиационной защиты в современной лучевой диагностике, базирующиеся на актуальных рекомендациях МКРЗ и МАГАТЭ. В монографии системно излагаются современные подходы к методологии радиационной защиты применительно к медицинскому облучению и принятая в Российской Федерации система обеспечения радиационной безопасности пациентов и персонала.

В первой части книги изложены дозиметрические и медико-биологические основы современной радиационной защиты, а также особенности их применения к медицинскому облучению. Глава 1 содержит обзор основных сведений о механизмах действия ионизирующего излучения (ИИ) на биологические системы, начиная с клетки и до эффектов облучения организма человека в целом. Рассматриваются клеточные ответы на действие ИИ, а также такие факторы, как качество излучения и мощность дозы, влияющие на радиационные эффекты. Рассмотрены основные дозовые закономерности индукции детерминированных эффектов в культуре клеток, в отдельных органах и на уровне организма в целом, а также стохастические (канцерогенные и генетические) эффекты облучения.

В главе 2 представлены определения дозиметрических величин и единиц измерений, которые используются в радиационной защите, и их практическое применение в отдельных видах лучевой диагностики. Принятые МКРЗ и МАГАТЭ принципы современной системы радиационной защиты, основанные на классификации ситуаций с учетом категорий облучения человека и групп облучаемых лиц, к которым применяются основные положения радиационной защиты, изложены в главе 3. В главе 4 обсуждаются особенности радиационной защиты применительно к медицинскому облучению пациентов и облучению медицинского персонала. Главными принципами являются непревышение пределов доз и оптимизация защиты для персонала, а для пациентов — обоснование и оптими-

зация лучевой диагностической процедуры, при этом доза облучения пациента не нормируется.

Вторая часть книги содержит результаты собственных исследований авторов об уровнях, динамике и закономерностях облучения пациентов, медицинского персонала и отдельных лиц из населения в отечественной медицинской практике. В главе 5 излагается методология оценки доз пациентов при проведении рентгенологических диагностических исследований общего назначения (рентгенография, рентгеноскопия, флюорография), при маммографии, интервенционных исследованиях, ударно-волновой литотрипсии, костной денситометрии, рентгеностоматологических исследований, а также в радионуклидной диагностике. Для контроля дозы у пациентов при каждой технологии исследования рассматриваются комплекс дозиметрических параметров и методика вычисления дозы. Отдельный раздел посвящен целям и методике проведения индивидуального дозиметрического контроля персонала от внешнего излучения: организации контроля, требованиям к средствам измерения, способам оценки доз по операционным величинам дозиметрического контроля.

В главе 6 представлены характеристики доз, которые получают пациенты при разных видах лучевой диагностики в Российской Федерации. Излагается методика сбора данных, обсуждается вариабельность дозовых характеристик среди медицинских организаций одного региона и межрегиональные различия, проведено сравнение с подобными данными из других стран. На основе представленных значений доз у пациентов оценены радиационные риски от рентгенографических исследований у детей и взрослых пациентов, а также оценены коллективные дозы медицинского облучения и дозы на душу населения России. Глава 7 содержит сведения о дозах внешнего облучения медицинского персонала при лучевой диагностике и терапии.

Заключительная часть книги посвящена изложению и разъяснению научных основ современной системы радиационной защиты пациентов, персонала и отдельных лиц из населения в отечественной медицине. В Приложении 4 представлен полный список российских нормативно-методических документов, имеющих отношение к обеспечению радиационной безопасности в медицине. Описаны специальные гигиенические требования к организации, эксплуатирующей источники ИИ, технические и организацион-

ные меры, обеспечивающие радиационную защиту пациентов и персонала, общие для всей лучевой диагностики и специальные для отдельных видов диагностических исследований. Защита пациента базируется на двух принципах — обоснования и оптимизации, сформулированных в основных отечественных регулирующих документах НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010. Эти положения рассматриваются с разных современных позиций, в том числе принимают во внимание радиационный риск отдаленных стохастических эффектов у пациента от облучения вследствие лучевой диагностики, а также с учетом концепции референтных диагностических уровней, которая является современным инструментом оптимизации проведения исследова-

ния и защиты пациента. Рассмотрены особые меры защиты беременных и кормящих женщин, а также пациентов детского возраста.

Каждая глава книги сопровождается обширным списком литературы, который является полезным подспорьем для дополнительного образования читателей.

Монография является важным пособием для врачей рентгенологов и радиологов, медицинских физиков и специалистов по радиационной защите, работающих в медицинских организациях.

А. В. Аклеев

РЕЦЕНЗИИ

ЛИННИК В.Г. ЛАНДШАФТНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ТЕХНОГЕННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ. М.: РАН, 2018. 372 с.

DOI: 10.31857/S0869803120030066

Монография посвящена исследованиям распределения техногенных радионуклидов в природных ландшафтах, загрязненных в результате сбросов предприятий ядерно-топливного цикла в долины рек Енисей (горно-химический комбинат, г. Железнодорожный) и Теча (научно-производственное объединение «Маяк»), а также в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Рассмотрение конкретных результатов исследований предваряется обзором развития фундаментальных представлений о поведении радионуклидов в окружающей среде, в частности в ландшафтах, как природно-территориальных комплексах разного масштаба.

Книга состоит из предисловия, шести глав, заключения и списка литературы.

Глава I посвящена рассмотрению ландшафтной парадигмы в радиоэкологии, а именно истории ее становления и развития. Автор прослеживает развитие концепции в связи с прогрессирующим техногенным радиоактивным загрязнением биосферы в результате испытаний ядерного оружия и аварий на АЭС и предприятиях ядерно-топливного цикла. Помимо этого, рассматриваются критерии нормирования радиационного воздействия, факторы пространственно-временной дифференциации техногенных радионуклидов и ландшафтные методы пространственно-временного анализа распределения техногенных радионуклидов. Отдельное внимание уделяется формированию ландшафтной радиоэкологии как автономной ветви радиоэкологии и применению геоинформационных технологий в радиоэкологии.

В главе II излагаются принципы и методы организации ландшафтно-радиоэкологических исследований, в частности, радиометрические методы измерения активности в окружающей среде, методика выполнения лабораторных спектрометрических измерений, анализов гранулометрического и минералогического состава. Далее рассматриваются принципы ландшафтно-радиационного мониторинга пойменных комплексов и в качестве примера — опыт организации сети ландшафтно-радиационного мониторинга в Брянской области.

Глава III посвящена исследованиям распределения ^{137}Cs в полесских и предполесских ландшафтах Брянской области на разных масштабных уровнях. Речь идет в первую очередь о радиологическом картографировании загрязненных территорий. Автором рассматривается в разных масштабах загрязнение ^{137}Cs ландшафтов Брянской области, определяются факторы трансформации поля загрязнения территорий этим радионуклидом. Обсуждается опыт разномасштабного

измерения ^{137}Cs в ландшафтах с использованием отбора проб, методом полевой радиометрии с применением комплекса КОРАД и методом аэрогаммасъемки. Отдельное внимание уделяется пространственному анализу и геостатистическому моделированию распределения радиоцезия на локальном уровне.

В главе IV приводятся результаты исследований латеральной и радиальной дифференциации техногенных радионуклидов в таежных ландшафтах. В ходе работ изучалось формирование радиоактивного загрязнения пойменных ландшафтов в результате аварии на ЧАЭС. Проводилась оценка запаса, стока и барьерного эффекта накопления в пойме ^{137}Cs в бассейнах ряда рек и латеральной миграции радиоцезия в полесских ландшафтах Брянской области.

Глава V посвящена изучению ландшафтной дифференциации техногенных радионуклидов в пойменных ландшафтах, загрязненных в результате сбросов предприятий ядерно-топливного цикла. Объекты исследования — ландшафты поймы рек Теча и Енисей. Приводятся интересные данные о распределении ^{137}Cs по гранулометрическим фракциям аллювиальных отложений р. Енисей и датированию новейших аллювиальных отложений поймы р. Енисей по соотношению радиоизотопов европия.

В завершающей главе VI приведены материалы по применению геоинформационных систем и математического моделирования в ландшафтно-радиоэкологических исследованиях. Излагаются основные принципы создания радиоэкологических геоинформационных систем. Обсуждаются динамические модели загрязнения сельскохозяйственной продукции. Приводится оценка водной миграции ^{137}Cs на пойме р. Ипуть с помощью системы гидродинамического двумерного моделирования BOSS SMS. Методы геоинформационного моделирования использовались автором и его коллегами для оценки латеральной миграции техногенных радионуклидов в полесских и предполесских ландшафтах Брянской области, а также для анализа распределения радионуклидов в пойменных ландшафтах рек Теча и Енисей. В монографии приведены примеры создания систем поддержки принятия решений с использованием ГИС-технологий для моделирования загрязнения сельскохозяйственной продукции, а также реконструкции дозовых нагрузок в пойменных ландшафтах р. Енисей.

Монография посвящена чрезвычайно актуальному вопросу радиоэкологии, насыщена фактическим ма-

териалом и оригинальными обобщениями. Следует отметить хороший стиль и доступность изложения предлагаемого материала, а также прекрасное оформление книги. Монография представляет несомненный с нашей точки зрения интерес для широкого круга специалистов: радиоэкологов, ландшафтоведов, географов, геоморфологов, гидрологов, экологов, геохимиков, почвоведов, биогеохимиков, а также для специалистов в области радиационной безопасности и

геоинформационного анализа в области охраны окружающей среды.

Монография в цифровом виде размещена с согласия автора на сайте кафедры радиоэкологии и экотоксикологии факультета почвоведения Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова по адресу <http://soil.msu.ru/kafedry/kaf-radioecologia/ecoradmod/literatura-po-radioekologii>.

С. В. Мамихин

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ РАДИОБИОЛОГИИ ЗА 2019 ГОД

DOI: 10.31857/S086980312003008X

РАДИОБИОЛОГИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Радиационная генетика. В Северском биофизическом научном центре (СБНЦ) ФМБА России (*Н.В. Литвяков*) проводятся исследования с целью оценить аберрации кандидатных генов апоптоза в лимфоцитах крови лиц, подвергавшихся хроническому радиационному воздействию. В лимфоцитах крови работников Северского химического комбината (СХК), подвергавшихся долговременному техногенному профессиональному γ -облучению, выявлены гены апоптоза, которые ассоциированы с радиационно-индуцированными хромосомными аберрациями и вносят вклад в радиочувствительность соматических клеток человека. При помощи ПЦР в режиме реального времени проведено исследование 100 SNPs семи генов апоптоза у 67 работников СХК. Выявлены полиморфные варианты ключевых генов апоптоза *BCL2*, *FAS*, *CASP9*, которые обуславливают высокую ИРЧ. Обнаружено, что с частотой парных хромосомных фрагментов ассоциировано 7 SNPs гена *BCL2*; с частотой транслокаций связь установлена для 1 SNP гена *BCL2*, а также для 3 SNPs гена *FAS*; с повышенной частотой аберраций хромосомного типа сопряжен 1 SNP гена *FAS*; с повышенной частотой аберрантных клеток показана связь для 1 SNP гена *CASP9*. С повышенной частотой маркеров радиационного воздействия — дицентрических и кольцевых хромосом — установлена связь для 1 SNP гена *FAS* и 4 SNPs гена *BCL2* соответственно. Таким образом, выявлены новые маркеры ИРЧ, а также новые кандидатные маркеры для разработки генетического теста для определения генетически детерминированной ИРЧ. Наличие или отсутствие в геноме обследуемого выявленных маркеров позволит судить об ИРЧ человека и его предрасположенности к развитию радиационно-индуцированных заболеваний.

В ИБ Коми НЦ РАН изучается мультиплексная сверхэкспрессия генов стрессоустойчивости в клетках человека (*И.О. Велегжанинов*). С помощью РНК интерференции генов *XPC* и *HR23B* на фоне сверхэкспрессии этих же генов с помощью технологии CRISPRa доказана роль последних в увеличении радиоустойчивости клеток человека HEK293T. Выполнены дизайн и сборка плазмид, кодирующих гидовые РНК к генам *DDB1*, *DDB2*, *CETN2*, *XPC*, *HR23B*, *RPA1* для последующей сборки мультигидовых плазмид, с помощью ASAP клонирования. Экспериментально показана эффективность новых конструкций для сверхэкспрессии

целевых генов с помощью технологии CRISPRa. Модифицирован протокол ASAP клонирования.

В ИТЭБ РАН (*А.И. Газиев, Е.А. Кузнецова*) исследовали содержание внеклеточных мтДНК (вк-мтДНК) и ядерной ДНК (вк-ядДНК) в моче крыс, облученных на рентгеновской установке в дозах 3, 5 и 8 Гр или после введения противоопухолевого препарата — блеомицина (3, 7 и 10 мг/кг). Обнаружили дозозависимое увеличение уровней вк-ядДНК и вк-мтДНК в моче после обоих воздействий; уровни вк-мтДНК выше по сравнению с таковыми вк-ядДНК. Уровни внеклеточных ДНК в моче можно рассматривать как потенциальный биомаркер для оценки степени генотоксического груза при воздействии физико-химических генотоксических факторов.

Была проведена оценка последствий действия рентгеновского излучения на митохондриальный геном потомства мышей-самок, облученных в прекоцептивном периоде в дозах 0.5 и 2 Гр. Оценивали доли потомков этих самок, имеющих крупную делецию мтДНК размером 4974 п.о. в клетках головного мозга, селезенки и периферической крови. Обнаружили, что облучение самок в изученных дозах не приводит к увеличению доли их потомков, имеющих указанную делецию мтДНК.

Изучали (*Е.А. Кузнецова*) изменения уровней повреждения ДНК — %TDNA, определенных методом “комета тест” в лейкоцитах крови, клетках асцитной карциномы Эрлиха и лимфолейкоза P388 мышей, в зависимости от атмосферных факторов. Обнаружено, что в узких диапазонах атмосферной температуры (–4...+3°C) и парциального содержания кислорода воздуха 298–304 мг/л регистрируются повышенные значения %TDNA лейкоцитов. По мере роста уровня геомагнитной активности диапазон вариаций %TDNA лейкоцитов увеличивался. Изменения %TDNA интактных или X-облученных (4 Гр) лейкоцитов и опухолевых клеток ассоциированы с изменениями температуры воздуха. Выявлена корреляция между температурой и %TDNA обоих видов интактных опухолевых клеток и облученных клеток P388. Авторы полагают, что вариации %TDNA связаны с воздействием активных форм кислорода, формирующихся в окружающей среде при температурах фазовых переходов воды. Изменения базального %TDNA клеток, по-видимому, могут приводить к изменению их радиационного ответа.

В ИОГЕН РАН (*Г.Д. Засухина*) методом ПЦР в реальном времени исследован ряд генов, микроРНК и

длинных РНК. Использовали лимфоциты человека и перевиваемую линию лимфоидных клеток человека. Были обнаружены различия в уровнях экспрессии исследуемых генов при малых (0.1 Гр) и высоких дозах X-облучения (5 Гр). Были установлены достоверные различия в выживаемости клеток при воздействии малой и большой дозами радиации в лимфоцитах, предварительно облученных малой дозой (адаптивный ответ), тогда как в злокачественных клетках различий не было. Этот подход может быть использован при радиотерапии: малая доза радиации создает устойчивость нормальных клеток к действию больших доз радиации. Некоторые показатели экспрессии малых и длинных некодирующих РНК могут быть использованы как биомаркеры прогноза осложнений при радиотерапии.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (А.А. Москалёв) изучается роль генов, участвующих в различных механизмах и стадиях репарации ДНК, в радиоадаптивном ответе и радиационном гормезисе по параметрам продолжительности жизни у *Drosophila melanogaster*. Исследованы гены, контролирующие детекцию повреждений ДНК (*D-Gadd45*, *Hus1*, *mnk*), эксцизионную репарацию нуклеотидов (*mei-9*, *mus210*, *Mus209*), эксцизионную репарацию оснований (*Rrp1*), гомологичную рекомбинацию (*Brca2*, *spn-B*, *okr*) и нехомологичное воссоединение концов (*Ku80*, *WRNexo*), а также ген *Mus309*, который участвует в нескольких механизмах репарации ДНК. Полученные результаты показывают, что у мух с мутациями в изученных генах радиоадаптивный ответ и радиационный гормезис отсутствуют или проявляются в меньшей степени, чем у мух дикого типа *Canton-S*. Хроническое воздействие γ -излучения в малой дозе на предимагинальных стадиях развития приводит к увеличению уровня экспрессии изученных генов, сохраняющейся на протяжении всей жизни мух. Однако активация кондиционной повсеместной сверхэкспрессии генов репарации ДНК не увеличивает устойчивость к острому воздействию γ -излучения, а усиливает его негативное действие.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (Е.А. Юшкова) изучаются эффекты радиационного воздействия на показатели приспособленности и мутабельности генетически нестабильных линий *Drosophila melanogaster*, содержащих в геноме разные по структуре и активности *hobo*-элементы. На фоне высокоактивных полноразмерных *hobo*-транспозонов наличие в геномах делетированных их копий (1–1.2 т.п.н.) приводит к снижению локуспецифичной мутабельности и повышению выживаемости дисгенных особей в условиях острого облучения. Установлено, что исследуемые *hobo*-связанные копии определяют не только дисгенный статус животных, но и играют важную роль в регуляции стабильности генома и приспособительных характеристик у генотипов, испытывающих повреждающее действие факторов природной среды. Полученные результаты раскрывают генетические механизмы радиочувствительности и трансгенерационной нестабильности.

В совместных исследованиях Института биофизики ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, А.Я. Болсуновский),

ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск) и Института ядерной физики СО РАН (Новосибирск) определяли генотоксичность внешнего γ -излучения для клеток проростков лука (*Allium-test*) с помощью метода ДНК-комет (гель электрофорез индивидуальных ядер). Проростки лука облучали источником γ -излучения (^{137}Cs активностью 14 ГБк) в течение 24 ч, поглощенная доза составила 0.02; 0.05; 0.1; 1, 3 и 5 Гр. Используемая методика позволила оценить одонитевые и двунитевые разрывы ДНК ядер проростков лука суммарно. Впервые обнаружены разрывы ДНК при малых дозах облучения (≤ 0.1 Гр). Показано, что накопление суммарных повреждений ДНК в составе ядер проростков лука в используемом диапазоне доз γ -излучения имеет нелинейный характер. Для дозовой зависимости параметра повреждений ДНК (ДНК в хвосте комет) получен линейный участок в области малых доз (до 0.1 Гр) и дозозависимое плато в диапазоне доз от 1 до 5 Гр. При этом параметры повреждений ДНК в области малых доз облучения (0.02–0.1 Гр) достоверно отличаются от параметров контрольных растений без облучения. Возможным объяснением нелинейных эффектов облучения при дозах 1–5 Гр может быть существование порогового уровня повреждений ДНК, обусловленного репарацией разрывов при низкой мощности дозы хронического облучения.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН изучается влияние ионизирующего γ -излучения на растения *Arabidopsis thaliana* с разным уровнем экспрессии гена альтернативного дыхания *AOX1A*. Впервые показано, что линии *Arabidopsis thaliana* со сверхэкспрессией *AOX1A* характеризуются более высокой устойчивостью к острому γ -облучению (150 Гр, 1.28 Гр/мин) по сравнению с линией дикого типа, что проявлялось в более быстром прохождении вегетативной фазы развития и достижения генеративного состояния особей, а также в отсутствие повышения частоты уровня эмбриональных летальных мутаций. Показано, что ген *AOX1A* участвует в регуляции радиоустойчивости арабидопсиса (Е.С. Белых, И.О. Вележжанинов).

В ВНИИРАЭ (С.А. Гераськин, П.Ю. Волкова) получены приоритетные научные результаты, демонстрирующие индукцию экспрессии генов, кодирующих ферменты метаболизма фитогормонов, в зародышах семян ячменя при облучении в стимулирующих дозах. Пик транскрипционной активности изученных генов наблюдали через 18 ч прорастания, что указывает на возможное существование критической временной точки для реализации стимулирующего эффекта облучения. Исследование молекулярных механизмов формирования стимулирующего эффекта при облучении семян сельскохозяйственных культур низкими дозами ионизирующего излучения предоставляет информацию о кандидатных генах, которые могут быть использованы в практической биотехнологии растений для получения высокоурожайных и стрессоустойчивых сельскохозяйственных культур.

В ИБХФ РАН (С.Г. Андреев) разработана методология компьютерного моделирования внутрихромосомных

обменных aberrаций хромосом (АХ), индуцированных ионизирующей радиацией (ИР) и эндонуклеазами, позволяющая интегрировать данные радиационной биофизики с данными 3Д-геномики. На основе такой методологии удается предсказывать распределения внутрихромосомных АХ для разных типов клеток; получать недоступную экспериментально информацию о механизмах АХ, как спонтанных, так и индуцированных ДНК-повреждающими агентами, в том числе при терапевтических воздействиях. Исследованы механизмы формирования и проанализированы экспериментальные данные по распределениям сайтов обменных перестроек в хромосоме 18 в клетках мышей, дефектных по гену репарации АТМ, при сочетанном действии ИР и нуклеаз. Найдены корреляции между осцилляциями распределения сайтов АХ и осцилляциями внутрихромосомных контактов вдали от сайта узнавания нуклеазы (I-SceI), что говорит в пользу образования АХ по механизму предсуществующих контактов. В 20–30 млн п.н. окрестности сайта узнавания корреляции АХ-контакты ослабевают, и вероятный механизм АХ связан с гетерогенной динамикой поврежденных локусов в процессе пострадиационных изменений конформации хромосомы.

Отдаленные последствия действия ионизирующей радиации. В ИХФ РАН (В.В. Петушкова) проведено комплексное исследование по выявлению роли “немишенного эффекта” в реакции клеток человеческого организма на радиационное воздействие. Исследованы лимфоциты периферической крови (ЛПК) групп людей, подвергшихся радиационному воздействию. Изучен адаптивный ответ (АО) у населения, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС, а также кровь детей, проживающих в зоне повышенного (40 Ки/км^2) радиационного фона в Брянской области. Ранее было показано, что адаптирующее облучение вызывает достоверный АО менее чем у 20% здоровых детей, тогда как у 55% детей адаптирующее облучение вызывает повышение радиочувствительности. Выявлено, что хроническое облучение детей в малых дозах приводит к статистически значимому ($p < 0.01$) сокращению доли детей с адаптивным ответом с 19.8 до 5.2% и увеличению доли детей с повышенной радиочувствительностью. Результаты были получены с помощью микроядерного теста на ЛПК (спонтанная частота клеток с микроядрами: 23.0 ± 1.0 на 1000 просмотренных клеток у детей зоны ЧАЭС против 10.0 ± 0.6 на 1000 у московских детей). Полученные результаты свидетельствуют о том, что хроническое облучение в малых дозах может приводить к подавлению индукции адаптивного ответа.

Изучены “немишенные эффекты” в ЛПК больных, прошедших брахитерапию рака предстательной железы с использованием источников как низкой (^{125}I), так и высокой мощности (^{192}Ir). В случае новой практики терапии ^{192}Ir у больных возрастает число aberrаций хромосомного типа и нет возрастания числа aberrаций хроматидного типа. Показано, что побочные эффекты радиотерапии могут проявиться дистанционно,

что может указывать на возникновение “эффекта свидетеля”. Итоги исследования свидетельствуют о важности изучения радиационных “немишенных эффектов” как с общетеоретической, так и с практической точки зрения.

В ИБ Коми НЦ РАН (О.В. Раскоша, А.Г. Кудяшева) проводится изучение радиационно-индуцированных эффектов в соматических и половых клетках мелких млекопитающих после хронического воздействия ионизирующего излучения в малых дозах в экспериментальных и природных условиях. Обнаружено, что хроническое облучение в малых дозах способствует изменению чувствительности соматических клеток (костного мозга и щитовидной железы) у мышевидных грызунов к действию провокационной химической нагрузки (уретан). Более выраженные радиационно-индуцированные изменения обнаружены в клетках костного мозга, обладающих более высокой пролиферативной активностью. Оценка цитогенетического состояния изученных клеточных систем у потомства, полученного от полевок с радиоактивно загрязненной территории, свидетельствует о проявлении нестабильности генома. В половых клетках самцов у лабораторных животных после хронического γ -облучения в дозах 5–30 сГр так же, как и у полевок из природных популяций, отловленных на техногенно-загрязненной территории в зоне аварии на Чернобыльской АЭС, выявлено повышение числа морфологически аномальных головок сперматозоидов.

В ИБПК СО РАН (А.Н. Журавская) исследовано влияние разных мощностей экспозиционных доз (МЭД: от 20 до 3000 мкР/ч) хронического облучения повышенным естественным радиационным фоном (ПЕРФ) на физиологические и биохимические характеристики семенного потомства однолетних травянистых растений: мятлика узколистного (*Poa angustifolia*) и лапчатки норвежской (*Potentilla norvegica*), длительное время произрастающих в радиационных условиях. Показано, что по мере увеличения МЭД ПЕРФ произрастания материнских растений от 100 до 700 мкР/ч повышаются в 1.2–3.3 раза физиологические характеристики проростков исследованных растений. Малые мощности дозы радиации в диапазоне до 100 мкР/ч оказывают стимулирующее воздействие на энергию прорастания, всхожесть семян и образование настоящего листа у проростков дочернего поколения лапчатки норвежской. У мятлика узколистного при МЭД более 2000 мкР/ч наблюдалось снижение вышеуказанных показателей. В проростках семенного потомства зафиксировано увеличение суммы низкомолекулярных антиоксидантов (НМАО), на фоне повышения уровня ПОЛ в зависимости от МЭД природной радиации. Установлено, что проростки семенного потомства мятлика узколистного и лапчатки норвежской, родительские формы которых длительное время произрастали в условиях действия разных МЭД ПЕРФ, проявляют видоспецифичную ответную реакцию по содержанию жирных кислот, что может быть обусловлено различной стратегией адаптации исследуемых растений к радиации. Выявлена статистически досто-

верная отрицательная корреляция между содержанием жирных кислот и активностью ПОЛ у проростков семян лапчатки норвежской ($r = -0.83$ при $p \leq 0.05$), что указывает на истощение пула ЖК при повышении уровня ПОЛ, которое создается за счет увеличения МЭД ПЕРФ.

В ИОС УрО РАН (Л.Н. Расина) совместно с ИЭРИЖ УрО РАН с целью расширения спектра механизмов адаптации биоты к радиации и фармакологических средств профилактики и коррекции проведена оценка сдвигов параметров окислительного метаболизма как биохимических маркеров хронического радиационного воздействия низкой мощности в малых дозах. У мелких грызунов вида *Ellobius talpinus*, обитающих на наиболее загрязненных по ^{90}Sr участках зоны Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС), параметры ПОЛ и АО-систем статистически значимо различались с контрольной (фоновой) территорией по стандартным отклонениям средних значений, несмотря на оседлый подземный образ жизни и равноценную откалиброванность обеих выборок животных по физиологическому и репродуктивному статусу, году отлова и времени содержания в виварии. Результаты характеризуют неоднородность запасов в почве основного дозообразующего радионуклида — ^{90}Sr и необходимость конкретизации дозовых нагрузок в местах обитания животных зоны ВУРСа.

С целью систематизации и обобщения статистических моделей механизмов адаптации к поставарийному радиационному воздействию проведен анализ использованных математических методов обработки показателей окислительного метаболизма у малых лесных мышей *Apodemus uralensis* зоны ВУРС. В результате методы сгруппированы в три класса. Первый класс — учет сопутствующих переменных, где наиболее корректными были методы стандартизации путем стратификации данных и типологической регрессии, относительно метода взвешенного среднего. Второй класс — оценка изменения взаимосвязей между показателями под действием радиации, что наглядно показано методами корреляционных плеяд и типологической регрессии. Третий класс — создание многофакторного обобщенного образа организмов, обитающих на контрольной (фоновой, “чистой”) или радиоактивно-загрязненной территориях, способ построения которого показан на примере метода линейной дискриминантной функции Фишера (дискриминантный анализ).

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба Минздрава РФ (В.Г. Петин) изучены закономерности синергического взаимодействия ионизирующих излучений разного качества с другими агентами путем применения математической модели синергического взаимодействия различных факторов окружающей среды. Показана возможность прогнозирования условия достижения максимального синергического эффекта. Выявленные новые закономерности синергических взаимодействий позволяют упорядочить факты, описанные в литературе. Эти возможности используются для оптимизации комбинированных воздействий ионизирующих

излучений с физическими и химическими агентами в лучевой терапии и в других прикладных направлениях радиобиологии. Отмечаются преимущества использования в лучевой терапии плотноионизирующих излучений одних и в комбинации с другими агентами — повышенные значения ОБЭ и значительное уменьшение способности опухолевых клеток восстанавливаться от сублетальных и потенциально летальных радиационных повреждений. Особый интерес представляют тяжелые ионы, создающие в конце пробега (пик Брэгга) очень высокие значения ЛПЭ. Другое их преимущество заключается в малом рассеянии вдоль трека заряженных частиц, что значительно снижает вероятность повреждения нормальных тканей в лучевой терапии. Описана оригинальная математическая модель, объясняющая зависимость формы кривых выживаемости от качества излучения в области малых доз ионизирующих излучений. Модель впервые учитывает зависимость тонкой структуры чувствительных мишеней от стадии роста клеток и объясняет различную реакцию клеток различного происхождения в области малых доз ионизирующих излучений.

В Уральском научно-практическом центре радиационной медицины (УНПЦ РМ) ФМБА России (Е.А. Пряхин, Н.И. Атаманюк) разработана модель ксенотрансплантации человеческих гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) линии иммунодефицитных NOD SCID мышей, адаптированная для проведения радиобиологических исследований ГСК человека в условиях *in vivo* в модели мелкого лабораторного животного. Разработанная модель предполагает внутривенное введение человеческих ГСК, определяемых как CD34+ клетки, выделенных из пуповинной или периферической крови, мышам линии NOD SCID после предварительного γ -облучения животных. Введение CD34+ клеток пуповинной крови предварительно облученным мышам NOD SCID позволяет моделировать гемопоэз человека *in vivo* в течение длительного времени (от 70 сут). При этом у животных формируется ряд элементов человеческого кроветворения: самоподдерживающийся пул ГСК, пул созревающих гемопоэтических клеток в костном мозге химер, а также зрелые лимфоидные клетки в периферической крови и селезенке химер, преимущественно лимфоциты и небольшое количество моноцитов. Для получения 50%-ного уровня химеризма в костном мозге животных (количество человеческих CD45+ клеток в костном мозге химеры составляет 50% от числа всех CD45+ клеток) на 70-е сутки после трансплантации необходимо вводить 800 тыс. CD34+ клеток пуповинной крови.

При облучении химер в дозе 0.5 Гр *in vivo* сразу после введения человеческих ГСК в количестве 200 тыс. CD34+ клеток на одно животное, выделенных как из пуповинной, так и из периферической крови, через 10 сут после облучения выявлено снижение количества CD34+ клеток человека в костном мозге химер. Выживаемость ГСК клеток человека при облучении *in vivo* в дозе 0.5 Гр составила 30%. В другом эксперименте через 10 нед после трансплантации CD34+ клеток

пуповинной крови животные были подвергнуты внешнему γ -облучению в дозе 1 Гр. Обнаружено закономерное снижение количества человеческих ГСК в костном мозге и селезенке, а также снижение человеческих CD45⁺ клеток в костном мозге, мышечных CD45⁺ клеток в костном мозге и селезенке. Эксперимент показал, что использованная модель может применяться для изучения влияния ионизирующего излучения и других факторов на гемопоэз человека *in vivo*. На основании полученных результатов разработаны “Методические рекомендации по получению химеры человек—мышь для целей радиобиологических исследований гемопоэза человека *in vivo*”. Использование предложенной лабораторной модели гемопоэза человека позволит получить более эффективный инструмент для разработки новых медико-биологических технологий и лекарственных средств защиты человека от ионизирующих излучений.

Медико-биологические последствия действия ионизирующей радиации. В УНПЦ РМ ФМБА России продолжается изучение медико-биологических последствий радиационных аварий на ПО “Маяк” для населения Уральского региона (А.В. Аклев, А.А. Аклев). Получены новые данные о состоянии иммунной системы в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия на организм человека. Были обследованы жители прибрежных сел реки Течи в Челябинской области, воды которой были загрязнены радиоактивными отходами ПО “Маяк” в 1949–1956 гг. Установлено, что изменения со стороны иммунной системы у жителей, период внутриутробного развития которых пришелся на время максимальных радиоактивных сбросов, выражены в большей степени, чем у лиц, проживавших в тех же населенных пунктах, но облучавшихся только в постнатальном периоде онтогенеза. У лиц, облученных в период внутриутробного развития, регистрировались признаки неспецифического хронического воспаления. При этом показатели иммунитета статистически значимо отличались от групп сравнения и коррелировали с возрастом на момент начала облучения. Очевидно, период внутриутробного развития и раннего детского возраста является критическим в отношении развития отдаленных эффектов облучения.

При оценке транскрипционной активности генов было установлено, что экспрессия гена *STAT3* положительно коррелировала с дозой облучения тимуса и периферических органов иммуногенеза, полученной в период внутриутробного развития, а экспрессия гена *NFKB1* отрицательно коррелировала с дозой облучения красного костного мозга (ККМ), полученной в постнатальном периоде развития. Также наблюдается связь транскрипционной активности генов *NFKB*, *MAPK8*, *PADI4* с возрастом людей на момент начала облучения.

В результате проведенного исследования было установлено, что полиморфные участки генов rs1053023 (*STAT3*), rs4143094 (*GATA3*) и rs874881 (*PADI4*) ассоциированы с абсолютным количеством Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-киллеров и сегментоядерных нейтро-

филов. Учитывая генотоксические и цитотоксические эффекты облучения, наличие определенных генотипов может модифицировать ответ организма на действие ионизирующего излучения.

На основе проведенного исследования подготовлены методические рекомендации “Исследование ДНК единичных клеток для оценки гемопоэтических стволовых клеток облученных лиц”, описывающие метод подсчета гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в периферической крови, выделения ГСК из периферической крови и полногеномную амплификацию ДНК единичных клеток для последующей оценки генетических характеристик ГСК у облученных лиц. Оценка генетического статуса ГСК может определять тактику лечения с использованием замещения погибших ГСК при остром аварийном облучении. Кроме того, исследование генома ГСК позволит выявить ключевые маркеры формирования отдаленных эффектов облучения.

Получены новые данные о состоянии гемопоэза в отдаленные сроки после хронического облучения, имевшего место в разные периоды онтогенеза: во внутриутробном периоде, в детском возрасте до 7 лет включительно и в возрасте от 8 лет и старше. У людей, которые начали подвергаться хроническому радиационному воздействию во внутриутробном периоде развития, отмечены наиболее выраженные изменения в тромбоцитарном и эритроцитарном звене в возрасте старше 20 лет. Различия в лейкоцитарном звене были наиболее выражены у лиц после 55 лет. Причем показатели сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов были ниже, а лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов выше, чем у людей, облучение которых началось в постнатальном периоде.

При изучении биомаркеров повреждений клеток в группе лиц, у которых облучение началось в период внутриутробного развития, был выявлен пониженный уровень клеток с микроядрами, повышенные уровни частоты нестабильных обменных хромосомных аберраций и апоптоза на ранней стадии.

Проведено исследование (А.В. Аклев, Е.Ю. Буртова) распространенности органических психических расстройств у жителей Уральского региона, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях. Установлено, что в отдаленном периоде после радиационного воздействия те или иные психические расстройства наблюдали в 73.1% случаев, из них 63.3% случаев обусловлено органическими психическими расстройствами непсихотического характера. В основном это лица старшей возрастной группы с сопутствующей цереброваскулярной патологией (хроническая ишемия головного мозга), подтвержденной соответствующими данными клинического и инструментального обследования. Проведен отбор кандидатных молекулярно-генетических показателей когнитивных нарушений у облученных лиц. В результате генотипирования образцов 176 человек установлено, что распределение генотипов по полиморфным участкам rs699947, rs1801133, rs1870377, rs12891164 для всех изученных генов соответствует ожидаемому распределению по закону Харди—Вайнберга, что позволит в дальнейшем

оценить связь однонуклеотидных полиморфизмов с риском развития когнитивных нарушений (нарушения памяти, внимания, скорости психомоторных реакций, интеллекта).

В СБНЦ ФМБА РФ (*Р.М. Тахауов, Д.Е. Калинин*) активно проводятся работы по актуальному направлению “Формирование принципов и основных направлений стратегии охраны здоровья персонала предприятий атомной промышленности”. Цель работы — определить значимость факторов, влияющих на состояние здоровья персонала предприятий атомной промышленности, разработать на основе полученных результатов базовые направления современной стратегии охраны здоровья работников предприятий атомной промышленности (на примере персонала СХК).

Выполнен анализ динамики показателей, характеризующих состояние здоровья (заболеваемость, в том числе важнейшими социально значимыми неинфекционными заболеваниями, инвалидность) персонала СХК, оценена распространенность основных социально-экономических и поведенческих факторов риска, определяющих уровень здоровья персонала. Результаты исследования показали, что на протяжении изучаемого периода (1993–2017 гг.) снизились как первичная, так и общая заболеваемость и первичная инвалидность персонала СХК. В то же время возросла первичная и общая заболеваемость новообразованиями и болезнями эндокринной системы, а также частота хронических форм заболеваний, впервые выявленных при периодических медицинских осмотрах персонала СХК. Среди мужчин наиболее распространены злокачественные новообразования (ЗНО) органов пищеварения, дыхания и кожи, среди женщин — ЗНО органов пищеварения, молочной железы и половых органов. Проведенное исследование позволило выявить ряд неблагоприятных особенностей образа жизни персонала предприятия атомной промышленности, конкретизировать и обосновать базовые направления современной стратегии охраны здоровья персонала предприятий атомной промышленности.

В СБНЦ (*Д.В. Карпов*) проведена оценка радиационной обстановки и состояния здоровья персонала СХК, занятого на участках работ по обращению с радиоактивными отходами на химико-металлургическом заводе СХК (ХМЗ). Выполнен анализ участков ХМЗ по обращению с РАО, видов и категорий образующихся радиоактивных отходов, технологических систем и оборудования, используемого при обращении с РАО, порядка технологических операций при обращении с РАО, радиационных факторов, определяющих основную дозу облучения персонала участков по обращению с РАО, мер коллективной и индивидуальной защиты персонала от радиационных факторов. Выявлены факторы, определяющие основную дозу облучения персонала участков ХМЗ по обращению с РАО при стандартных условиях проведения работ, и определен период эксплуатации участков по обращению с РАО, за который возможно использовать в целях оценки ожидаемых индивидуальных и коллективных доз облучения персонала при выводе ХМЗ из эксплуатации. Учет доз внутреннего облучения персонала

ХМЗ велся расчетным методом по методике, отмененной в настоящее время. Дозы внутреннего облучения персонала участков ХМЗ по обращению с РАО подлежат корректировке, предложен алгоритм корректировки.

Для оценки медицинских последствий профессионального облучения был выполнен комплекс исследований по анализу структуры общей смертности, онкологической заболеваемости и смертности, а также величины коэффициентов СОР заболевания и смерти от ЗНО в зависимости от СДВО. В структуре онкологической заболеваемости лидируют ЗНО органов пищеварения, дыхания и грудной полости, в последние годы наметилась тенденция к росту распространенности ЗНО органов мочевой системы. Наименьший показатель заболеваемости наблюдался среди лиц, работавших вне контакта с ионизирующим излучением, наибольший — среди работников с СДВО более 1 Зв. Эта же закономерность регистрировалась в отношении смертности от ЗНО.

В СБНЦ ФМБА РФ (*Д.Е. Калинин*) проводится также формирование принципов и основных направлений стратегии охраны здоровья населения, проживающего в зоне воздействия предприятий атомной промышленности. Установлено, что к завершению периода 1970–2017 гг. изучаемая популяция находилась в состоянии естественной убыли населения вследствие снижения рождаемости, роста смертности, при этом смертность превысила рождаемость. Среди работников СХК, подвергавшихся воздействию долговременного профессионального облучения, повышен стандартизованный относительный риск смерти вследствие ЗНО всех локализаций. Установлено, что мужской персонал предприятия атомной промышленности имеет статистически значимо более высокий (по сравнению со стандартом) риск возникновения ЗНО органов пищеварения и дыхания, мочевых путей и половых органов. При этом как для мужчин, так и для женщин не выявлено превышение риска онкологической смертности при облучении в диапазоне малых доз (до 100 мЗв), ни для одной из локализаций ЗНО данный эффект не имеет дозозависимого характера. Таким образом, исследование позволило получить сведения об онкологической заболеваемости и смертности населения ЗАТО Северск и персонала СХК в период 1970–2017 гг., а также о рисках заболевания и смерти вследствие ЗНО персонала СХК.

Проведена оценка (*Ю.В. Семёнова*) возможности прогнозирования сердечно-сосудистых событий у персонала СХК с учетом действия радиационного фактора. Изучены характер и частота распространенности основных факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, сформирован алгоритм учета данных факторов и оценена возможность их прогнозирования. Работа основана на результатах 15-летнего (1998–2013 гг.) проспективного популяционного исследования “Регистр острого инфаркта миокарда”. Диагноз “острый инфаркт миокарда” (ОИМ) был верифицирован по критериям ВОЗ у 540 человек (34 женщин и 506 мужчин), являющихся работниками СХК.

Проведение исследования обеспечило разработку нового метода прогнозирования развития ОИМ у персонала предприятий атомной промышленности, подвергавшегося долговременному профессиональному облучению (γ -излучение).

Исследования СНБЦ позволяют провести оценку условий обеспечения ядерной безопасности для определения текущих и отдаленных радиологических последствий для граждан, подвергшихся радиационному воздействию (*А.Б. Карпов*). Цель работы – расширение базы данных медико-дозиметрического регистра (МДР) персонала СХК для оценки канцерогенного риска у персонала, подвергавшегося долговременному профессиональному облучению, за счет ведения проспективного МДР персонала основного производства (реакторного, радиохимического, плутониевого сублиматного и разделительного производств); уточнение данных относительно дозовых нагрузок внешнего и внутреннего облучения, сведений об онкологической заболеваемости и смертности персонала СХК, а также данных относительно неонкологических эффектов облучения среди населения ЗАТО Северск. В результате проведенных исследований получены уточненные данные относительно структуры и численности когорт работников реакторного, радиохимического, плутониевого, сублиматного и разделительного производств СХК, нанятых с 01.01.1950 г. по 31.12.2016 г.; информация о числе случаев заболевания ЗНО среди лиц, формирующих данные когорты, по состоянию на 31.12.2017 г.; данные о структуре онкологической смертности в сформированных когортах персонала 31.12.2017 г.; уточненные данные показателя жизненного статуса работников основного производства СХК по состоянию на 31.12.2017 г.; данные о ряде социально значимых неинфекционных заболеваний (ОИМ) среди персонала СХК и населения ЗАТО Северск в 2001–2017 гг.

При оценке онкологической заболеваемости персонала СХК установлено, что ее структура идентична таковой у городского населения ЗАТО Северск, не имеющего контакта с источниками ионизирующего излучения. У мужчин лидирующими локализациями ЗНО являются опухоли органов пищеварения, дыхания и кожи, далее следуют ЗНО мочевых путей, половых органов и гемобласты. Среди женского персонала СХК первое место в структуре онкологической заболеваемости занимают ЗНО органов пищеварения, второе – ЗНО молочной железы, третье – ЗНО половых органов, четвертое – ЗНО кожи, пятое – гемобластомы.

Радиобиология ускоренных заряженных частиц. В ИТЭБ РАН (*Е.А. Кузнецова*) исследования были посвящены изучению изменений уровней митохондриальной ДНК (мтДНК) и ее мутантных копий (гетероплазмы) в гиппокампе, коре и мозжечке головного мозга крыс после облучения их головы протонами с энергией 150 МэВ в дозах 3 и 5 Гр на установке “Фазотрон” Медико-технического комплекса Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ (г. Дубна). Обнаружили, что в разные интервалы времени после облучения (1 сут –

2 мес.) уровень копий мтДНК существенно повышается в гиппокампе, коре и мозжечке с одновременным увеличением доли ее мутантных копий. Самый высокий уровень копий мтДНК, в том числе и мутантных, наблюдается в гиппокампе. Для оценки уровня мутантных копий мтДНК использовали растительную *Surveor*-эндонуклеазу, специфически разрезающую обе нити ДНК (с 3'-конца) на участках с неспаренными основаниями (включая все замены оснований, вставки и делеции); регистрировали процент отщепившихся продуктов (% расщепления гетеродуплексов) по отношению к интегральной интенсивности полос ДНК на гелях электрофореграмм. Суммарное количество продукта, отщепленного эндонуклеазой от гетеродуплексов ПЦР-ампликонов мтДНК, можно считать соответствующим уровню мутантных копий в амплифицируемых образцах. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эти изменения могут привести к митохондриальной дисфункции с повышением окислительного стресса в регионах головного мозга и могут быть сопряжены с развитием отдаленных последствий. Воздействие рентгеновского излучения на самок мышей в прекоцептивном периоде в дозах 0.5 и 2 Гр не приводит к увеличению доли их потомков, имеющих крупную делецию мтДНК (4974 п.о.) в клетках тканей головного мозга, селезенки и периферической крови. Результаты показывают, что выбор митохондриально-направленных (*mitochondria targeting*) тушителей активных форм кислорода и азота является реальным подходом для смягчения последствий радиационного воздействия на организм.

В ИБК РАН (*С.И. Заичкина*) изучены свойства потомков двух поколений самцов, облученных низкими дозами (0.1 Гр) ускоренных ионов углерода с энергией 450 МэВ/нуклон в пике Брэгга или рентгеновским излучением (РИ), по радиочувствительности и схеме радиационного адаптивного ответа (АО) в цельной крови, костном мозге и лимфоидных органах, по скорости роста опухоли и выживаемости животных для выявления возможной трансгенерационной геномной нестабильности. В результате исследования потомков мышей, облученных в дозе 0.1 Гр обоими видами излучений, было обнаружено, что 1) величина спонтанных цитогенетических повреждений (процент клеток с микроядрами (МЯ)) и радиочувствительность, при дополнительном облучении в дозе 1.5 Гр РИ, была одинакова у обоих поколений и не отличалась от таковой у родителей; 2) цитогенетический АО (0.1 Гр + 1.5 Гр) отсутствовал в клетках костного мозга по МЯ-тесту и по клеточности тимуса и селезенки, в отличие от родителей; 3) динамика скорости роста опухолей была одинакова у обоих поколений, но отличалась от таковой у родителей, у которых наблюдалось ее торможение; 4) выживаемость от адаптированных дозами 0.1 Гр ионов углерода или рентгена двух поколений при дополнительном облучении их рентгеном в дозе 6.5 Гр не отличалась от предоблученных родителей и контроля. В результате исследования двух поколений от облученных мышей в дозе 0.1 Гр углерода или РИ было обнаружено, что они отличаются от родителей по индук-

ции АО и скорости роста опухоли, что прямо указывает на наличие у них трансгенерационной геномной нестабильности.

В ЛРБ ОИЯИ (К.Н. Ляхова) исследованы морфо-функциональные показатели воздействия протонов на центральную нервную систему. В период 1–8 сут после протонного облучения мышей и крыс в нелетальных дозах (0.5–5.0 Гр) происходит дозозависимое снижение основных показателей спонтанной двигательной активности грызунов. К 90-м суткам после облучения отмечается повышенный уровень показателей ориентировочно-исследовательской реакции и эмоционального статуса во всех группах облученных животных по сравнению с биоконтролем. Эти изменения происходят на фоне увеличенного числа морфологически измененных и дистрофических нейронов в гиппокампе и разреженности клеток Пуркинье в мозжечке.

Построена (А.Н. Бугай, А.С. Батова) математическая модель области СА3 гиппокампа, содержащая в общей сложности 1200 нервных клеток с использованием программной среды NEURON. На основе модели произведен расчет возникновения синхронных нейронных осцилляций, вносящих вклад в формирование γ - и θ -ритмов, играющих важную роль в механизмах памяти и обучения. На примере ионотропного рецептора глутамата NMDA, который играет ключевую роль в регуляции синаптической пластичности, обучении и формировании различных видов памяти, проведено молекулярно-динамическое моделирование процесса активации полноатомной структуры рецептора NMDA на базе пакета NAMD. Рассмотрено влияние одиночных и двойных точечных мутаций, а также структурной мутации (делеции) на структуру ионного канала и на функционирование нейронной сети в целом.

В ИМБП РАН (А.С. Штемберг) проведено исследование когнитивных функций обезьян после облучения головы ионами криптона ^{84}Kr . Показано, что преобладающим фактором являются типологические особенности высшей нервной деятельности (ВНД) экспериментальных животных: обезьяна с сильным уравновешенным типом ВНД сохраняла успешные когнитивные функции после всех экспериментальных воздействий. Проведен анализ динамики изменений концентрации моноаминов и их метаболитов в периферической крови обезьян в сопоставлении с их когнитивными процессами после комбинированного воздействия антиортогостатической гипокинезии (АНОГ) и двух видов ионизирующих излучений (суточное γ -облучение в состоянии АНОГ и облучение головы ионами углерода ^{12}C). Установлено, что в динамике эти показатели меняются незначительно, однако в целом за весь период наблюдений происходило снижение концентрации моноаминов и их метаболитов в периферической крови.

Продолжено исследование молекулярных механизмов нейробиологических эффектов комбинированного воздействия на крыс 10-дневного антиорто-

статического вывешивания (АнОВ), суточного γ -облучения в дозе 1 Гр и облучения ускоренными ионами ^{12}C (0.8 Гр на голову) с учетом типологических особенностей их ВНД. При анализе молекулярных изменений в прилежащем ядре мозга различий в зависимости от типологических особенностей ВНД животных обнаружено не было. Однако у облученных животных обнаружено усиление экспрессии моноаминоксидазы А, субстратами для которой являются серотонин, адреналин, норадреналин и гистамин. Обнаружены изменения спектральных и амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ крыс после указанных воздействий.

В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (И.Б. Ушаков) проанализированы интегральные последствия воздействия профессиональных факторов (включая радиацию) на здоровье космонавтов начиная с 1960 г., когда в России был сформирован первый отряд космонавтов из 20 человек. Всего за этот период в число космонавтов было отобрано более 200 кандидатов, из них совершили хотя бы один космический полет 122 человека. Наблюдение за жизненным статусом каждого космонавта начиналось с момента первого полета и продолжалось до конца периода наблюдения или до даты смерти. Исследование показало, что статистически значимые различия по сравнению с мужским населением РФ были установлены только для всех причин в совокупности и для класса болезней системы кровообращения и “прочих причин смерти”. Результаты когортного исследования смертности космонавтов позволяют констатировать, что риск умереть, несмотря на очевидный радиационный риск космических полетов, у космонавтов ниже по сравнению с фоновыми показателями смертности мужского населения России. Изучение возраста ныне здравствующих космонавтов и продолжительности жизни уже ушедших из жизни также подтвердило преимущество в состоянии здоровья космонавтов по сравнению с мужским населением России.

Лучевая терапия злокачественных опухолей. Специалистами ЛРБ ОИЯИ (Е.А. Красавин, А.В. Борейко) и МРНЦ им. А.Ф. Цыба (И.А. Замулаева) проведены предклинические исследования нового метода повышения биологической эффективности протонов для лечения опухолевых заболеваний *in vivo*. Группе животных (мыши) была привита опухоль меланомы. Опухоли подвергались облучению протонами в пике Брэгга, с предварительным введением арабинозидцитозина (АгаС) или без него. Контрольные, необлученные животные, погибли на 30-е сутки в результате развития опухолевого процесса. На 40-е сутки обе группы облученных животных оставались живы. Вместе с тем размеры опухоли меланомы у облученных животных с введением АгаС были в ~3 раза меньшими по сравнению с одним лишь облучением. Получен патент № 2699670 на изобретение нового метода усиления радиационного воздействия на живые клетки.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (И.А. Замулаева) продолжается изучение свойств опухолевых стволовых клеток (ОСК). Предполагают, что ОСК, в связи с их рези-

стентностью к терапевтическим воздействиям, включая ионизирующие излучения, могут сохраняться после лечения онкологических больных и являться источником прогрессирования опухолевого процесса у части пациентов. Одной из основных задач исследований являлось выяснение новых закономерностей ответа ОСК рака шейки матки (РШМ) и рака молочной железы (РМЖ) на фракционированное радиационное воздействие *in vitro*, включая изучение взаимосвязи радиационного ответа популяции ОСК с процессом эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ). Экспериментальные условия моделировали лучевую терапию в режиме стандартного фракционирования дозы (по 2 Гр ежедневно) до достижения суммарной дозы 10 Гр редкоизирующего излучения. Объектами исследования являлись стабильные культуры клеток РМЖ человека линии MCF-7, РШМ линий HeLa и SiHa. ОСК выявляли с помощью проточной цитометрии по их способности исключать флуоресцентный краситель Хёкст 33342 в отличие от не стволовых клеток и формировать так называемую боковую популяцию (side population — SP). Кроме того, для выявления ОСК РМЖ использовался метод иммунофенотипирования с использованием антител к поверхностным маркерам CD44 и CD24, а для выявления ОСК РШМ — с использованием антител к CD133. ЭМТ оценивали по экспрессии виментина, являющегося одним из основных маркеров этого процесса в клетках эпителиального происхождения. Количественные изменения популяции ОСК и уровня белковой экспрессии виментина изучали через 24 ч после облучения в суммарных дозах 2, 4, 6, 8 и 10 Гр.

Во всех исследованных культурах доля клеток SP после облучения в суммарных дозах 6–10 Гр была выше, чем в необлученном контроле ($p < 0.01$). Максимальная величина этого показателя через 24 ч после облучения составила 14% для линии HeLa, 7% для линии SiHa и 12% для линии MCF-7, что соответствует увеличению в 2.6, 28.0 и 6.7 раз по сравнению с соответствующим контролем. Радиационный ответ популяции ОСК, выявленный методом SP и заключающийся в повышении доли этих клеток, подтверждается и другими методами. С помощью метода иммунофенотипирования по поверхностным маркерам ОСК показано повышение доли CD133⁺ клеток в культуре РШМ линии SiHa и доли CD44⁺CD24^{-/low} клеток в культуре РМЖ линии MCF-7 после облучения. При этом эффекты, обнаруженные с помощью метода иммунофенотипирования, выражены слабее по сравнению с эффектами действия фракционированного облучения на SP.

Наблюдаемое повышение количества ОСК после фракционированного облучения может объясняться рядом причин. Среди них не только более высокая радиорезистентность ОСК по сравнению с остальной массой опухолевых клеток, но и выход жизнеспособных ОСК из состояния пролиферативного покоя в процессе пострадиационной репопуляции опухолевых клеток, а также дедифференцировка сохранившихся

после облучения не стволовых клеток и их переход в ОСК. О реальности дедифференцировки не стволовых опухолевых клеток под влиянием радиационного воздействия свидетельствуют также данные об изменении экспрессии виментина, одного из маркеров ЭМТ — процесса, тесно связанного с формированием ОСК. Установлена высокая корреляция между уровнем экспрессии виментина и долей клеток SP в обеих исследованных культурах клеток РШМ ($R = 0.93$, $p = 0.006$) и РМЖ ($R = 0.97$, $p = 0.001$). Сходные данные получены в отношении корреляции экспрессии виментина с долей ОСК, выявляемых по иммунофенотипу CD133⁺ в культуре линии SiHa и CD44⁺CD24^{-/low} в культуре MCF-7. Более того, в отсортированных клетках SP показана более высокая экспрессия виментина, чем в остальных клетках по данным лазерной сканирующей микроскопии. Полученные результаты не только подтверждают данные литературы об участии ЭМТ в формировании пула ОСК в интактных опухолях/клеточных культурах при однократном радиационном воздействии, но и доказывают взаимосвязь этих процессов при фракционированном облучении. С другой стороны, установленные взаимосвязи являются основанием для поиска средств уменьшения пула ОСК среди ингибиторов ЭМТ.

Таким образом, были выяснены новые закономерности ответа ОСК РШМ и РМЖ на фракционированное воздействие ионизирующего излучения в модельных экспериментах *in vitro*, включая изучение взаимосвязи радиационного ответа популяции ОСК с процессом ЭМТ. На основе полученных данных выбрана суммарная доза для исследования ОСК в ходе лучевой терапии больных РМЖ и РШМ, начаты соответствующие клинические исследования, а также разработана модель для поиска средств ингибирования ЭМТ, радиосенсибилизации и уменьшения популяции ОСК в дальнейшем.

В ИИЯ РАН (Н.Я. Гильяно) исследовали цитостатические и радиомодифицирующие эффекты ингибиторов гликолиза на клетках человека в культуре. Повышенная зависимость опухолевых клеток от глюкозы, в силу их метаболической особенности, позволяет использовать аналоги глюкозы в качестве ингибиторов клеточной пролиферации. Мы показали, что два аналога глюкозы, 2-DG и D глюкозамин гидрохлорид, являющиеся ингибиторами гексокиназы, блокировали пролиферацию опухолевых клеток в разных фазах клеточного цикла: D глюкозамин — в G_1 , а 2-DG — в G_2/M фазах. При их сочетанном воздействии на опухолевые клетки регистрировался эффект синергизма, поскольку блокирование клеток происходит сразу в двух точках клеточного цикла: G_1 - и G_2/M фазах, что преодолеть при дефиците АТФ опухолевым клеткам значительно труднее. Не опухолевые клетки были менее чувствительны к ингибиторам гликолиза и при сочетанном воздействии синергизм не регистрировался. Очевидно, что цитостатический эффект играет важную роль в цитотоксичности ингибиторов гликолиза. Исследован радиомодифицирующий эффект D глю-

козамин гидрохлорида. Впервые показана селективно-направленная радиосенсибилизация опухолевых клеток низкими концентрациями D глюкозамин гидрохлорида. Эти результаты имеют большое значение для оптимизации химио- и радиотерапии опухолей.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (*И.К. Хвостунов*) проводились исследования с целью дальнейшей разработки, апробации и верификации персонализированного подхода к формированию групп риска возможного рецидива онкологического заболевания после интенсивной радионуклидной терапии, а также совершенствования и обоснования методики ретроспективной оценки общей и суммарной очаговой дозы путем анализа аберраций хромосом в лимфоцитах крови онкологических пациентов. Впервые было проведено сравнительное цитогенетическое обследование онкологических пациентов с раком щитовидной железы, получающих радиофармпрепараты, созданные на основе радионуклидов (^{131}I , ^{153}Sm и ^{223}Ra). Были получены предварительные результаты оценки побочной дозы облучения от применения препаратов.

Впервые была предложена и обоснована прогнозическая модель, позволяющая выявлять на предоперационном этапе среди больных дифференцированным РЩЖ пациентов с радиойодрезистентностью, что необходимо для обоснования объема хирургического лечения. Немутантный статус гена *BRAF* и отношение числа мутантных/немутантных аллелей гена *BRAF* являются наиболее значимыми показателями предложенной модели.

Получены существенные результаты цитогенетического обследования онкологических пациентов в отдаленные сроки после лучевой терапии. Разработана и обоснована методика ретроспективной оценки общей и суммарной очаговой дозы путем анализа аберраций хромосом в лимфоцитах периферической крови онкологических пациентов с целью совершенствования стратегии лечения поздних лучевых повреждений.

Дозиметрия. В УНПЦ РМ ФМБА России разработана уникальная методика, позволяющая использовать накопленные в центре данные по содержанию ^{90}Sr в зубах для оценки индивидуальных уровней поступления ^{90}Sr у жителей прибрежных сел реки Теча, родившихся в 1945–1954 гг. В основу методики положено использование относительных величин (индивидуальных коэффициентов) содержания ^{90}Sr в зубах, которые представляют собой отношение индивидуальных и референтных значений для определенных возрастов. Измерения содержания ^{90}Sr в зубах проводились в 1959–1997 гг. с помощью зубного датчика, который регистрирует число β -частиц в минуту. Метод будет использован для жителей Южного Урала, подвергшихся облучению, у которых нет иных индивидуальных дозиметрических данных, что позволит уточнить дозовые оценки для более чем 3000 человек. Ранее эти данные для оценки индивидуальных доз не использовались.

Разработана (*М.О. Дёгтева, Е.А. Шишкина*) методология моделирования участков скелета с активным ге-

мопозом путем их разбиения на небольшие сегменты, описываемые простыми геометрическими фигурами. Заполняющая сегменты спонгиоза моделируется как изотропная трехмерная решетка (каркас) из стержнеобразных трабекул, “пронизывающих” костный мозг. В процессе моделирования каркас деформируется путем случайного изменения положений узлов решетки, меняются также толщины стержней. Параметры модельной решетки выбираются в соответствии с параметрами микроструктуры спонгиозы, взятыми из литературы. Стохастическое моделирование транспорта излучений в гетерогенных средах, имитирующих распределение костной ткани и костного мозга внутри каждого из сегментов, осуществляется методом Монте-Карло. Разработанная методология не требует дополнительных исследований аутопсийного материала. Полученные результаты будут использованы для реконструкции доз внутреннего облучения населения, проживающего на территориях, загрязненных долгоживущим ^{90}Sr , а также для прогноза доз у пациентов при использовании радиофармпрепаратов, в состав которых входит ^{89}Sr .

Создана компьютерная программа “Трабекула” для генерации воксельных моделей, имитирующих костные сегменты скелета человека, по заданным параметрам микро- и макроструктуры (зарегистрирована в Реестре программ Федеральной службы Роспатент за номером № 2019617010). Программа используется для генерации дозиметрических моделей скелета человека и последующей оценки распределения дозы от β -излучающих радионуклидов с учетом индивидуальной вариабельности параметров костной ткани.

Поиск и изучение средств противолучевой защиты. В ИТЭБ РАН (*В.И. Брусков*) изучали свойства известного фармацевтического препарата Мексидол. Были исследованы его возможности для преодоления негативных последствий окислительного стресса, индуцированного рентгеновским излучением. Показано, что мексидол как эффективный антиоксидант уменьшает окислительные повреждения ДНК и карбонильных групп белков. В экспериментах на мышах выявлены генопротекторные и радиомитигаторные свойства мексидола. Результаты позволяют считать, что мексидол может быть перспективным терапевтическим препаратом для предотвращения радиационного окислительного стресса при радиационных воздействиях на организм.

В ИБХФ РАН (*Л.Не. Шишкина*), совместно с ИХ КомиНЦ УрО РАН, в связи с необходимостью поиска препаратов, способных тормозить развитие окислительного стресса, изучали антиоксидантные и протекторные свойства двух изоборнилфенолов (ИБФ) при рентгеновском облучении в дозе 50 сГр и влияние калиевой соли фенозана (ФК) на состав липидов и структурное состояние головного мозга мышей при γ -облучении в дозе 15 сГр. Установлено, что ингибирующая эффективность ИБФ в процессах перекисного окисления обусловлена их способностью взаимодействовать с пероксидными радикалами. Выявлена пер-

спективность применения ИБФ как противолучевых средств при облучении в разных диапазонах доз.

Показано, что в ранние сроки после совместного действия ФК в широком диапазоне доз и облучения увеличение микровязкости поверхностного слоя липидного компонента мембраны субклеточных структур головного мозга сопровождается увеличением отношения основных фракций фосфолипидов головного мозга мышей. Высокая чувствительность структур головного мозга к воздействию ФК и низкоинтенсивного излучения в малых дозах и отсутствие линейной зависимости от дозы препарата обуславливают сложный характер изменения функциональной активности головного мозга.

В ИОГЕН РАН (А.В. Рубанович, С.К. Абилов) изучена антиоксидантная активность следующих противолучевых препаратов: Б-190 (индралин), генистеин синтетический, дисульфид глутатиона магниева соль, дисульфид глутатиона литиевая соль и глутатион восстановленный цинковая соль, препараты глутосим и моликсан, цистамин (цистамина дигидрохлорид), цистамин перекристаллизованный, субстанция 5-андростенедиол (5-АЕД). Антиоксидантную активность проявили 23 из 29 противолучевых соединений (79%) на биосенсоре pKatG-lux и 22 из 29 веществ (76%) на биосенсоре pSoxS-lux. Высокую прооксидантную активность среди противолучевых средств на биосенсоре pKatG-lux в низких концентрациях проявили: литиевая и магниева соли дисульфида глутатиона, цинковая соль восстановленного глутатиона, моликсан и индралин (Б-190); на биосенсоре pSoxS — генистеин, цистамин и 5-АЕД.

В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (Л.М. Рождественский) исследовали зависимость противолучевого действия отечественного препарата флагеллин, относящегося к группе цитомодуляторов/митигаторов, разрабатываемого в сотрудничестве с ГосНИИ ОЧБ и Институтом экспериментальной медицины (Санкт-Петербург), от сроков его профилактического (за 18 ч, за 30 мин) и лечебного (через 10 мин, через 30 мин) введения после острого R-облучения в диапазоне смертельных доз облучения. В опытах на аутобредных мышцах СПФ категории противолучевая эффективность флагеллина оценена по тесту выживаемости, показана его идентичность по получаемым эффектам американскому препарату CBLB502 (Энтолимод). Оптимальными сроками введения флагеллина оказались 30 мин до облучения и 10–15 мин после облучения.

В параллельных опытах оценивали эффективность флагеллина по показателям доли полихроматофильных эритроцитов с микроядрами (ПХЭ-МЯ) в костном мозге, приходящихся на 1000 ПХЭ, и доли клеток с двунитевыми разрывами ДНК в селезенке, детектируемыми по фосфорилированному гистону H2AX (γ H2AX) с целью установить возможность их использования в качестве ранних маркеров противолучевой эффективности используемого средства (через сутки после R-облучения). Отмечена корреляция показателя ПХЭ-МЯ с показателем выживаемости, хотя коэффициент корреляции был невысок.

В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете (А.Н. Гребенюк, О.Ю. Стрелова) проводится разработка фармакопейной статьи перспективного противолучевого средства — синтетического генистеина. Описание фармацевтической субстанции отечественного генистеина, синтезированного В.Ю. Ковтуном и И.Е. Чикунным (НПЦ “Фармзащита” ФМБА России), выполняли в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIV издания. В качестве препарата сравнения использовали природный генистеин, выделенный из жмыха семян *soi культурной* (*Glycine max* L. Merr.) на кафедре фармакогнозии СПбГХФУ. Определяли температуру плавления генистеина. Проводили тонкослойно-хроматографическое и спектроскопическое исследование, исследование методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором. Было установлено, что синтетический генистеин, как и природный генистеин (4',5,7-тригидроксиизофлаван; 5,7-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он; CAS: 446-72-0) представляют собой порошок светло-желтого цвета, состоящий из призматических кристаллов. Приводится полное описание физических и физико-химических свойств препарата. Таким образом, определены показатели качества синтетического генистеина, необходимые для разработки фармакопейной статьи этого перспективного противолучевого средства: описание, растворимость, подлинность (цветные реакции, УФ-спектрофотометрия и ИК-спектроскопия), температура плавления, удельный показатель поглощения, хроматографическая подвижность и масс-спектр.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (А.П. Карманов) показана перспективность β -глюканов, полученных из биомассы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и отрубей овса *Avena sativa*, для использования в качестве полифункциональных энтеросорбентов урана и тория. На основе анализа взаимосвязей сорбционной способности и характеристик поверхностной и капиллярно-пористой структуры глюканов сделан вывод о преобладании в прочной адсорбции механизмов хемосорбции радионуклидов исследуемыми сорбентами при несущественном вкладе поверхностных физических явлений. Показано, что наиболее высоким показателем прочной адсорбции тория характеризуется образец, представляющий собой клеточные стенки дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*.

РАДИОБИОЛОГИЯ НЕИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

В ряде институтов проводились экспериментальные исследования биологических эффектов неионизирующих излучений. В ИБК РАН (С.И. Заичкина) изучали клеточные реакции у мышей, облученных гипернизкими дозами фемтосекундного лазера (ФС) с длиной волны 525 нм. Проводили анализ клеточного состава и уровня продукции АФК в цельной крови, клеточности тимуса и селезенки и количества цитогенетических повреждений в костном мозге. Обнаружено, что при всех ис-

пользованных дозах излучения ФС лазера клеточный состав и уровни продукции АФК в цельной крови, цитогенетических повреждений в кроветворных тканях не отличались от спонтанного фона. Предварительная обработка животных ФС лазером в дозах 3, 10.4 и 31 мДж/см² при мощностях 0.05, 0.5 и 5 мВт и последующее воздействие рентгеновским излучением в дозе 1.5 Гр приводили к снижению повреждений в клетках костного мозга по микроядерному тесту и в цельной крови по продукции АФК, как и у положительных контролей (рентген и He—Ne лазер (632.8 нм)), т.е. индуцировался адаптивный ответ. Другие исследованные дозы не индуцировали защиты. Предобработка мышей всеми дозами ФС лазера не защищала тимус и селезенку от уменьшения клеточности, в отличие от положительного контроля. Таким образом, при воздействии на мышей ФС лазером в зависимости от мощности, плотности потока энергии и свойств ткани наблюдается защитный эффект по тесту “адаптивный ответ” в том же диапазоне доз, как и в случае предоблучения рентгеном или непрерывным He—Ne лазером.

В ГосНИИПП разработан метод биотестирования влияния электромагнитного излучения (ЭМИ) диапазона ультравысоких частот (УВЧ), основанный на автоматизированной регистрации двигательной активности группы фибробластов человека с использованием голографической микроскопии. Экспериментальным путем показана высокая чувствительности разработанной тест-системы к действию низкоинтенсивного ЭМИ УВЧ (*Е.В. Мухачев, В.Н. Носов* — ГосНИИПП, *Р.И. Аль-Шехадат* — ООО “Иннова плюс”).

Проведены экспериментальные исследования возможности получения анальгетических эффектов действием низкоинтенсивного переменного магнитного поля (ПемП) с частотами спектра протонного магнитного резонанса (ПМР) веществ опиоидного и неопиоидного ряда на модели оценки болевой чувствительности брюхоногих моллюсков (в рамках развития гипотезы I.I. Verginadis et al. (Electr. Biol. and Med. 2012. P. 1–12.)). Показано, что кратковременная (60 мин) экспозиция улиток в низкоинтенсивном (60 и 120 мкТл) ПемП с набором частот спектров ПМР морфина и лидокаина (диапазон 0.2–1.8 кГц) приводит к возникновению выраженных изменений ответов на ноцицептивный раздражитель. Полученные результаты могут быть использованы для разработки перспективных медицинских средств немедикаментозного обезболивания (*Е.В. Мухачев, Г.С. Беляева, Т.В. Сирецкая*).

Проведено теоретическое исследование, посвященное обоснованию механизмов биотропного действия низкоинтенсивных магнитных полей с позиции квазиклассических представлений о строении молекул. На основании рассмотрения модели В.В. Леднева предложен выбор частот и иных условий для достижения биотропных эффектов действия комбинированных магнитных полей (*Е.В. Мухачев, Т.В. Сирецкая*).

В АНО “Национальный научно-исследовательский центр безопасности новых технологий” (*О.А. Григорьев, А.С. Прокофьева, Д.Б. Комаров*) в целях анализа риска возникновения онкологических заболеваний у

населения, находящегося в условиях хронического действия магнитного поля промышленной частоты, проанализировано состояние загрязнения магнитным полем территорий Московского региона, примыкающим к воздушным линиям электропередачи класса напряжения 220 и 500 кВ, и определен контингент живущих в условиях экспозиции магнитным полем с интенсивностью выше критерия Международного агентства по исследованию рака (0.3 мкТл) и ниже предельно-допустимого уровня СанПиН (5 мкТл). Данные о фактической экспозиции населения статистически достоверно показали, что фактические значения интенсивности магнитного поля промышленной частоты (МП ПЧ) в среднем на 20–35% ниже, чем оцениваемые расчетным путем по максимальной токовой нагрузке. Согласно проведенной оценке, на территории Московского региона с плотностью населения выше 150 чел/км² в условиях воздействия МП ПЧ с интенсивностью выше 0.3 мкТл может проживать не менее 400 тыс. человек. Эта когорта сопоставима с численностью населения в ранее проводившихся зарубежных эпидемиологических исследованиях, что позволяет обеспечить достоверность и сопоставимость результатов последующих исследований фактического состояния онкозаболеваемости в условиях хронического действия магнитным полем выше 0.3 мкТл.

В Крымском федеральном университете им. В.И. Вернадского (*С.Э. Шибанов, О.А. Григорьев*) проводятся исследования с целью оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в условиях облучения населения электромагнитным полем радиочастот: разработана модель формирования индивидуальной электромагнитной нагрузки (ИЭН) с учетом сезонности, геоинформационная система ИЭН для населения Крыма. Статистический корреляционный анализ ИЭН и заболеваемости населения Крыма болезнями системы кровообращения (БСК) выявил наличие достоверных (на уровне $p < 0.05$) корреляционных связей между ИЭН и показателями общей заболеваемости БСК ($\text{Tau} = 0.420$), болезнями с повышенным кровяным давлением ($\text{Tau} = 0.342$) и показателем первичной заболеваемости цереброваскулярными болезнями.

В НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков Минздрава России (*В.Р. Кучма*) в одномоментном исследовании 125 младших школьников были определены уровни радиоизлучения индивидуальных мобильных телефонов (МТ), электромагнитная нагрузка, связанная с их использованием, а также их влияние на самочувствие и электроэнцефалограмму детей. Измерение плотности потока энергии (ППЭ) МТ показало, что ее максимальные значения варьируют от 0.1 до 300 мкВт/см², причем у 43.5% детей они превышают норматив для взрослых (100 мкВт/см², СанПиН 2.1.8/2.2.4.1190-03). Высокий уровень излучения характерен для старых моделей МТ с кнопочной клавиатурой. На основании измерения ППЭ и анкетных данных о режимах пользования МТ по разработанной формуле были определены индивидуальные значения ежедневной электромагнитной нагрузки

(ЭМН) и показано, что ее максимальные значения у младших школьников ($273.4 \text{ мкВт ч/см}^2$) сопоставимы с ПДУ для персонала радиотехнических объектов (200 мкВт ч/см^2 , СанПиН 2.1.8/2.2.4.1383-03).

Установлена положительная корреляция частоты жалоб на головные боли, головокружения, тревогу и сниженное настроение с уровнем радиоизлучения и режимами использования МТ детьми. С помощью анализа рисков появления клинически значимых (частых) жалоб на самочувствие у 80 детей без неврологических осложнений в анамнезе показано, что риск головокружений (в том числе частых) возрастает при использовании детьми МТ с максимальной ППЭ $> 100 \text{ мкВт/см}^2$ (OR 4.44; 95% CI 1.15–9.27), при ежедневной длительности разговоров > 6.25 мин в день (OR 8.55; 95% CI 1.74–7.11) и при ежедневной ЭМН $> 3.62 \text{ мкВт ч/см}^2$ (OR 5.25; 95% CI 1.33–10.05). При количестве разговоров по МТ 3–5 в день и выше возрастает риск частых (несколько раз в неделю) тревожных состояний (OR 7.86; 95% CI 1.26–31.8), а использование МТ с кнопочной клавиатурой в сравнении со смартфонами сопряжено с риском частых жалоб на сниженное настроение (OR 5.42; 95% CI 1.47–6.10).

Выявлены особенности ЭЭГ, связанные с уровнем ежедневной ЭМН. При среднем уровне ЭМН (от 0.31 до $12.86 \text{ мкВт ч/см}^2$) по сравнению с низким ($< 0.31 \text{ мкВт ч/см}^2$) в ЭЭГ диффузно повышена мощность β_2 -волн, а также мощность α -волн в лобноцентральной области. При высоком уровне ЭМН ($> 12.86 \text{ мкВт ч/см}^2$) по сравнению с низким мощность β_2 -волн повышена локально в лобно-центрально-височной области правого полушария, которое наиболее часто подвергается облучению МТ у большинства (72.6%) детей.

В ИБХФ РАН (Н.И. Хорсева) обобщены результаты уникального 14-летнего мониторинга влияния электромагнитного излучения мобильных телефонов на психофизиологические показатели ЦНС (время реакции на световые и звуковые стимулы, работоспособность, уровень утомляемости, продуктивность, время выполнения задания) детей и подростков – пользователей мобильной связью. Показано, что использование безопасного режима пользования мобильными телефонами достоверно улучшает все исследованные психофизиологические показатели. Выявлена необходимость разработки нового специального СанПина для всех имеющихся современных источников низкоинтенсивного излучения, включая Wi-Fi. Разработаны методические рекомендации по использованию устройств мобильной связи в общеобразовательных организациях, утвержденные 14.08.2019 № МР2.4.0150-19 (за подписью Руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека) и № 01-230/13-01 за подписью Руководителя Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки (совместно с ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, Российским комитетом по защите от неионизирующего излучения, Крымским федераль-

ным университетом им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия).

В Северо-Западном научном центре гигиены и общественного здоровья (В.Н. Никитина) проводятся работы по теме “Совершенствование санитарно-эпидемиологического надзора за источниками электромагнитных полей” с целью актуализации нормативных документов санитарного законодательства (санитарных правил и норм, гигиенических нормативов) в области защиты населения от электромагнитных излучений. Работы включают исследования ЭМИ, создаваемых в окружающей среде антеннами современных средств радиосвязи, радионавигации и радиолокационной техники, установленных в аэропортах гражданской авиации, а также метеорологическими радиолокаторами и радиолокационными комплексами, анализ проектных решений по организации приаэродромных территорий.

Продолжается работа по гигиенической оценке уровней ЭМП, создаваемых антеннами радиопередающего и радионавигационного оборудования на открытых палубах судов рыбопромыслового флота различного назначения. Исследования выполнены на двух судах и включали изучение технических характеристик передатчиков радиосвязи, станций спутниковой связи, радиолокационных станций, справочных чертежей судна; проведение расчетного прогнозирования уровней ЭМП, создаваемых антеннами на открытых палубах; анализ полученных данных и разработку рекомендаций по защите экипажа от ЭМП. По результатам исследований даны рекомендации по ограничению времени пребывания экипажа в определенных зонах открытых палуб судов.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИОБИОЛОГИИ

В ММБИ Кольского НЦ РАН (Г.В. Ильин, И.С. Усягина) изучена радиационная и гидрологическая структура вод климатического Полярного фронта в Баренцевом море. Исследования проведены в слоях воды на разрезах в западной части моря и на микромасштабном полигоне в районе Западного желоба – в индикаторных участках Полярной фронтальной зоны (ПФ) и транзита радиоактивных загрязнителей. Показано, что фронтальные разделы являются механизмом быстрой диссипации поступающего потока радионуклидов за счет генерации интрузий и вихрей микро- и мезомасштаба. При современном низкофоновом загрязнении моря различие в содержании радионуклидов во фронтообразующих водных массах – полярной и атлантической – варьирует около 20%. В зоне ПФ происходит погружение радионуклидов в глубинные слои моря.

Выполнен анализ радиоэкологического фона на внутреннем шельфе Шпицбергена в условиях современных климатических изменений и деградации ледников. Деградация ледников повышает вторичное поступление в морскую среду Шпицбергена техногенных изотопов, накопившихся во льдах. Исследовано

содержание ^{137}Cs , ^{90}Sr в компонентах морской среды в системе Исфюрда — модельном объекте внутреннего шельфа Шпицбергена. Показано, что ледниковый сток определяет уровень обогащения морской среды архипелага техногенными радиоизотопами. Показателями роли ледников при текущих климатических условиях служат образование зон импактного загрязнения и вынос во фьорды изотопа ^{134}Cs — маркера современных атмосферных выпадений. Материал морских наблюдений дополнен данными загрязнения наземной среды архипелага — почвы и мхов в зоне абляции ледника Западный Грэнфьорд. Содержание ^{137}Cs достоверно определено лишь в пробах с глубин 5 и 15 м. В почвах зоны абляции концентрация ^{137}Cs увеличена в 2 раза (29.7 Бк/кг) по сравнению с 2002 г. (14 Бк/кг).

В ИОГЕН РАН (А.В. Рубанович) проведен скрининг образцов природных поверхностных вод из трех водных объектов (реки Есик, Турген, озеро Есик) в Енбекшиказахском районе Алматинской области. В результате физико-химического анализа состава образцов воды обнаружено превышение предельно допустимой концентрации по марганцу, свинцу, кадмию, цинку. С помощью биoluminesцентного теста на штамме *E. coli* установлена прооксидантная активность воды р. Есик. На растительных тест-объектах *Allium cepa* и *Hordeum vulgare* выявлена фитотоксическая, цитотоксическая (снижение митотического индекса) и мутагенная (статистически значимое превышение частоты аберраций хромосом) активность изученных водных объектов. Результаты биотестирования природных вод с помощью *Danio rerio* показали их высокую токсичность и тератогенность для эмбрионов на всех стадиях развития.

В ИЭРИЖ УрО РАН (В.Н. Позолотина) обобщены данные о гетерогенности загрязнения почв и травянистых растений ^{90}Sr в зоне ВУРС в разных пространственных масштабах: 1) в макромасштабе вдоль 2 км трансекты, расположенной в поперечном сечении следа; 2) в мезомасштабе в пределах трех секторов; 3) в микромасштабе в пределах участка с однородным рельефом и площадью около 1000 м². Показано, что изменчивость коэффициентов накопления растений на 54% определяется их видовыми особенностями. Анализ данных многолетних исследований позволяет дать научное обоснование новых возможностей проведения мониторинга в зонах радиоактивного загрязнения на относительно небольших участках. Показано, что на микромасштабном уровне в пределах участка с однородным рельефом площадью около 1000 м² разброс значений уровней загрязнения точечных проб превышает порядок величин, при этом в ≈90% случаев различия концентраций ^{90}Sr в почвах, полученные по 3 и 30 значениям, не превысили 40%. Следовательно, допустимо определение уровня загрязнения почв небольших участков ВУРС по трем измерениям. Среднее значение уровней загрязнения почв наиболее рационально использовать при расчете коэффициентов

накопления травянистых растений. Для пяти видов растений из шести исследованных не обнаружена зависимость концентрации ^{90}Sr в растении от его концентрации в почве, отобранной непосредственно под растением. Диапазон варируемости концентраций ^{90}Sr в травянистых растениях на небольшом участке превышает порядок величин, при этом фактор “вид растений” определяет около 55% изменчивости этого показателя.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (А.Г. Кудяшева) с целью прогнозирования мер реабилитации радиоактивно загрязненных таежных территорий РФ исследованы формы нахождения урана в абиотических компонентах природных комплексов района бывшего радиевого промысла. Основная часть урана в аллювиально-дерновой и подзолистой почвах и донных осадках находится в форме “нерастворимая”. Это определяет низкую интенсивность рассеяния элемента по гидрографической сети и необходимость применения средств его мобилизации в случае ремедиации территорий. В почвах распределение поллютанта между подвижными формами нахождения соответствует возрастающему ряду: водорастворимая < аморфные силикаты ≤ обменная < полутонные оксиды и гидроксиды < карбонаты < органическое вещество. В отличие от фоновых илов с равной долей подвижных форм элемента, в речных отложениях зоны влияния радиоактивного загрязнения уран фракций “полутонные оксиды и гидроксиды” и “органическое вещество” характеризуются максимальными концентрациями. Радиоактивный элемент преимущественно мигрирует в составе дисперсионной среды природных вод, его транспорт со взвешенным веществом второстепенен (до 15%) и зависит от pH и концентрации ионов железа в водах.

В ИЭРИЖ УрО РАН (А.В. Трапезников) на основании результатов многолетних радиоэкологических исследований ихтиофауны из рек Теча, Иртыш и Обь за период 2004–2018 гг. оценена возможность использования рыбы как пищевого продукта для населения. Изучены следующие виды ихтиофауны: пыжьян, щоккур (чир), пелядь (сырок), карась, пескарь, лещ, плотва, линь, голавль, язь, щука, налим, окунь, ерш, судак. Минимальные и максимальные значения удельной активности ^{90}Sr и ^{137}Cs в ихтиофауне рек Теча, Иртыш и Обь представлены в табл. 1.

В соответствии с действующими в России гигиеническими требованиями (СанПин 2.3.2.1078-01) допустимые уровни удельной активности ^{90}Sr и ^{137}Cs в ры-

Таблица 1. Минимальные и максимальные значения удельной активности ^{90}Sr и ^{137}Cs (Бк/кг сыр. массы) в ихтиофауне рек Теча, Иртыш и Обь

Река	^{90}Sr	^{137}Cs
Теча	1137–2023	25–98
Иртыш	5–9	1–2
Обь	3–9	0.4–4

бе, используемой для пищевых целей, составляют 100 и 130 Бк/кг соответственно. Таким образом, рыба из реки Теча не может быть использована в пищу, а для ихтиофауны из рек Иртыш и Обь таких ограничений нет.

Обширный комплекс радиоэкологических исследований выполняется в ВНИИРАЭ. Продолжается цикл работ по изучению радиоэкологической обстановки вблизи расположения атомных электростанций (АЭС). С использованием методов статистического анализа баз данных параметров миграции в системе “почва—сельскохозяйственные растения” проведен анализ миграции ТМ в различных почвенно-климатических зонах РФ вблизи действующих АЭС. Выполнена оценка степени влияния агрохимических показателей (рН КСl, органическое вещество, гидролитическая кислотность, сумма обменных оснований, азот гидролизуемый, подвижный Р, обменный К) на миграцию ТМ; подготовлена и составлена методическая инструкция определения содержания плутония в почвах, грунтах, донных отложениях (В.С. Анисимов, Т.В. Переволоцкая, С.Н. Лукашенко).

Определены дозы дополнительного (по отношению к естественному фону) облучения населения от атмосферных выбросов Балтийской АЭС; дозовые нагрузки на население и референтные организмы биоты в регионе расположения БтАЭС по всем путям облучения от атмосферных выбросов БтАЭС; вклад отдельных радионуклидов в дозы облучения компонентов биоты (С.И. Спиридонов). Показано, что суммарная годовая доза облучения населения от атмосферных выбросов Балтийской АЭС составит 0.2% от предела годовой эффективной дозы 1 мЗв. Дозовая нагрузка от поступающих в атмосферу радионуклидов не превышает значение квоты на облучение населения от газоаэрозольных выбросов для строящихся или проектируемых АЭС (50 мкЗв в год). По данным радиоэкологического обследования дозовые нагрузки на референтные организмы биоты района расположения Балтийской АЭС на более чем 92% формируются естественными радионуклидами. Основными дозообразующими радионуклидами являются ^{40}K и ^{226}Ra . Результаты прогноза дозовых нагрузок на компоненты агроэкосистем показали, что “критическими” организмами будут являться КРС и птицы, основным дозообразующим радионуклидом будет являться ^{14}C . Результаты показывают, что атмосферные выбросы Балтийской АЭС не представляют опасности с точки зрения радиационного воздействия на население и компоненты природных и аграрных экосистем.

Разработаны концептуальная схема и возможные элементы информационно-аналитической системы радиоэкологического мониторинга агроэкосистем в регионах размещения АЭС и промышленных предприятий, рассмотрены основные этапы и алгоритм реализации системы радиоэкологического и агроэкологического мониторинга (В.К. Кузнецов). В результате комплексной оценки загрязнения снежного покрова тяжелыми металлами (ТМ) в районах расположения ООО “НЛМК-Калуга” и ПАО “НЛМК-Липецк”

определен полиэлементный состав твердой фракции, пылевая нагрузка, приток ТМ, коэффициенты концентрирования и суммарные показатели загрязнения тяжелыми металлами, а также катионный и анионный состав талых вод снежного покрова. Показано, что интенсивность загрязнения снежного покрова зависит от комплекса факторов, в том числе используемых технологий, вида и объема промышленной продукции, объемов выбросов, направления и расстояния от источников загрязнения, погодных условий и характера подстилающей поверхности. Максимальные концентрации поллютантов и пылевые нагрузки на снежный покров выявлены в ближних зонах воздействия на расстоянии 1–6 км от источников загрязнения в преобладающих по розе ветров направлениях. При этом в ближних зонах воздействия ООО “НЛМК-Калуга” и ПАО “НЛМК-Липецк” превышение содержания ТМ по отношению к фоновым показателям может достигать 8 и 16.7 раз соответственно. Создана база данных “Мониторинг зоны воздействия ООО “НЛМК-Калуга” и ПАО “НЛМК-Липецк”, содержащая информацию о мониторинговых площадках и определяемых токсичных элементах, в том числе параметры загрязнения снежного покрова.

Разработаны миграционно-дозиметрическая модель облучения растений пастбищ и сенокосов при различных сценариях радиоактивных выпадений в виде программных средств и камерная модель метаболизма радионуклидов в организме жвачных животных при пероральном поступлении надземных частей растений, загрязненных радиоактивными частицами (А.Н. Переволоцкий, Г.В. Козьмин). Программные средства миграционно-дозиметрической модели облучения состоят из блока расчета миграционных (интенсивности осаждения радионуклидов на земную поверхность и прогноза их распределения между компонентами лугового биогеоценоза) и дозиметрических (прогноза динамики мощности дозы растений от различных источников излучения) показателей; унифицированная камерная модель метаболизма радиоактивных частиц различного генезиса в ЖКТ жвачных животных предложена для оценки радиоактивного загрязнения мяса и молока, а также дозиметрических характеристик облучения слизистой ЖКТ и щитовидной железы животных (для случая поступления радиоактивных изотопов йода). С помощью дозиметрической модели щитовидной железы крупного рогатого скота дана оценка величины дозы (~330 Гр), накопленной в ЩЖ телят за кратковременный период, после которого наблюдалось разрушение паренхимы.

Разработаны методологические подходы к проведению типизации радиоактивно загрязненных агроландшафтов; обоснована необходимость разработки методологических подходов к организации оптимизированных по комплексу критериев дифференцированных реабилитационных мероприятий для радиоактивно загрязненных сельскохозяйственных земель с учетом различных видов агроландшафтов. С использованием созданных программных модулей рассчитаны риски загрязнения ^{137}Cs продукции кормопроизводства

для шести районов Брянской области, подвергшихся чернобыльским выпадениям. Оценены предельные плотности загрязнения ^{137}Cs пастбищ и сенокосов и время их “естественной” реабилитации для заданных рисков загрязнения продукции кормопроизводства. (С.И. Спиридонов, В.К. Кузнецов).

Проведен анализ информации из опубликованных источников о последствиях крупнейших радиационных аварий (химкомбинат “Маяк”, Чернобыльская АЭС и АЭС Фукусима 1), включая: описание факторов, определяющих краткосрочные и долгосрочные последствия этих аварий; оценку влияния природно-климатических условий, особенностей ведения АПК и характеристик выбросов на тяжесть последствий аварийных выбросов для сельского хозяйства, а также анализ защитных и реабилитационных мероприятий, методических подходов, лежащих в основе их планирования, и практики возвращения регионов, подвергшихся воздействию аварийных выбросов, к условиям нормальной жизнедеятельности. Отмечено, что произошедшие радиационные аварии имели исключительно тяжелые последствия для АПК пострадавших районов, потребление продуктов питания в этих районах являлось значимым источником облучения населения. Эффективность защитных (контрмер) и реабилитационных мероприятий зависела от времени, прошедшего после выпадений (С.В. Фесенко).

Проведен анализ базы данных ВНИИРАЭ по параметрам миграции ТМ и РН в системе рацион—сельскохозяйственные животные. Показан широкий диапазон варьирования всех параметров переноса радионуклидов в зависимости от изотопа, вида и возраста животных. В качестве примера приведены данные по коэффициентам всасывания некоторых радионуклидов в желудочно-кишечном тракте крупного рогатого скота, которые показывают, что его величина изменяется от 0.01 до 100%. Наиболее плохо всасываются труднорастворимые радионуклиды. В зависимости от возраста животных коэффициент всасывания также сильно меняется практически для всех радионуклидов (Н.Н. Исамов, Э.Б. Мирзоев, Н.В. Грудина). Разработана имитационная модель, которая представляет собой доступный инструмент прогнозирования поступления тяжелых металлов с рационом в организм сельскохозяйственных животных, накопления и перехода в животноводческую продукцию. Впервые разработаны камерные и имитационные модели оценки влияния потребления ТМ с рационом на состояние здоровья овец и крупного рогатого скота, их продуктивность, качество и безопасность продукции животноводства. Сравнительный анализ национальных и международных нормативов по содержанию тяжелых металлов впервые показал, что наиболее жесткие нормативы по содержанию Рb в продукции животноводства приняты в странах Евросоюза, а по Cd — в РФ. При этом максимально допустимый уровень Cd, Рb, Cu в кормах для крупного рогатого скота, свиней, лошадей, кроликов и птицы в РФ ниже, чем в США. Изучена *in vitro* возможность применения растворимых полимеров как сорбентов, снижающих поступление ТМ в организм жи-

вотных. Впервые полученные экспериментальные данные показали, что образец ВВП (анионный полимер ПЭККА) в условиях, приближенных к условиям среды в ЖКТ, обладает хорошей сорбционной способностью по отношению к ионам металлов: Cu^{+2} и Pb^{+2} .

Получены новые экспериментальные данные о снижении жизнеспособности фитопатогенной микрофлоры (возбудитель *Bipolaris sorokiniana* и другие) при воздействии на семена зерновых культур низкоэнергетическим электронным излучением, а также данные по эффективности действия γ -излучения на жизнеспособность насекомых-вредителей *Calandra granaria* L из семейства *Curculionidae* в зависимости от дозы и мощности дозы. Полученные данные согласуются с полученными ранее на насекомых-вредителях из других семейств и могут быть использованы для отработки режимов при радиационной дезинсекции зерна и зернопродуктов (Н.Н. Лой).

Получены новые экспериментальные данные по влиянию УФ-излучения на формирование урожая ячменя при повышенном кратковременном облучении. Выявлены дозозависимые изменения в функционировании фотосинтетического аппарата. УФ-воздействие на растения ячменя в критический период развития оказало негативное действие на формирование зерновой продуктивности (П.Н. Цыгвинцев). Получены данные по эффективным дозам обработки клубней картофеля УФ- и СВЧ-излучением перед посадкой, снижающим риски поражения клубней грибовыми инфекциями. Экспериментальные данные позволяют разработать экологически безопасные методы для снижения рисков заболевания картофеля. Предпосевное УФ-облучение клубней картофеля в 2 раза снижает распространенность фитофтороза на клубнях нового урожая и на 30–49% для парши обыкновенной и парши се ребристой.

В ВНИИРАЭ продолжались исследования в области применения радиационных технологий в сельском хозяйстве и пищевой промышленности. Получены новые экспериментальные данные о воздействии ионизирующего излучения на количество и таксономический состав микроорганизмов, определяющих микробиологическое загрязнение различных видов сушеного растительного сырья, широко используемого в пищевой промышленности (В.О. Кобылко). Результаты исследований позволяют рекомендовать виды и режимы облучения сушеной растительной продукции (лук дробленный, укроп сушеный, куркума, черный перец, какао-порошок, кориандр), необходимые для достижения разрешенных уровней микробиологической безопасности и сохраняющие показатели качества. Анализ результатов радиационной обработки образцов пищевой продукции (рыбных пресервов с различной рецептурой), в часть из которых при изготовлении был добавлен укроп (облученный в дозе 9 кГр и необлученный), позволил выявить зависимость между соотношением разных видов микроорганизмов, их количеством и сроками хранения облученной продукции. Спорообразующие организмы родов *Bacillus*, *Filifactor* способны сокращать сроки годности облу-

ченной продукции ввиду их низкой радиочувствительности и отсутствия конкуренции после облучения. Для подавления спорообразующих микроорганизмов необходимы более высокие (>10 кГр) дозы ИИ, но требуется проведение дополнительных исследований по оценке показателей качества, в том числе антиоксидантных свойств растительного сырья. Дальнейшие исследования необходимы для создания нормативных документов по радиационной обработке сельскохозяйственного сырья и пищевой продукции.

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НАУЧНОГО СОВЕТА

27–28 июня 2019 г. в Дубне, на базе ОИЯИ состоялась Российская конференция с международным участием “Современные вопросы радиационной генетики”. Учредители конференции – Отделение физиологических наук РАН, Российское радиобиологическое общество и ОИЯИ, организаторы – Научный совет РАН по радиобиологии и Лаборатория радиационной биологии ОИЯИ. В работе конференции приняли участие около 60 ученых из России и Армении. Были представлены в очной и заочной форме научно-исследовательские центры и институты, лечебно-диагностические и научно-практические центры РАН и НАН Армении, Минздрава России, ФМБА России, университеты России и Армении. Активное участие принимали молодые ученые. Были заслушаны и обсуждены 22 доклада, рассмотрены пять стендовых сообщений, проведена общая дискуссия. К началу конференции опубликован Сборник материалов конференции (Дубна: ОИЯИ, 2019. 110 с.).

В программу конференции были включены различные аспекты радиационной генетики. Обсуждались результаты исследования закономерностей возникновения и репарации двойных разрывов ДНК при действии ионизирующих излучений с различными характеристиками, роли эпигенетических процессов, отдаленных генетических последствий действия радиации. Были представлены работы по компьютерному моделированию процессов образования тяжелых повреждений молекулярной структуры ДНК, влекущие за собой нарушения генетических структур, вычислительный подход к установлению связи между мутациями и функционированием нейронных сетей. Отдельное заседание было посвящено радиационной генетике растений.

Обсудив представленные сообщения, участники конференции отметили, что радиационная генетика является актуальным направлением радиобиологии. Помимо большого значения для развития фундаментальной науки, это направление, безусловно, имеет практическую значимость. Именно знание механизмов действия ионизирующих излучений на генетический аппарат клетки может лежать в основе создания методов предотвращения или минимизации радиационно-индуцированных генетических повреждений. Это особенно важно для решения проблем лучевой терапии злокачественных опухолей, радиационной без-

опасности дальних космических полетов и в других областях. Было отмечено, что в России, в основном благодаря существующей технической базе ОИЯИ мирового уровня, успешно развиваются исследования механизмов и закономерностей действия на генетический аппарат клеток ускоренных тяжелых частиц с разной ЛЭП и протонов. На конференции был представлен ряд работ, выполненных на высоком современном уровне, однако в целом, к сожалению, наблюдается сокращение исследований в области радиационной генетики. Необходимы активизация и дальнейшее развитие работ в этой важной научной области. Подробная информация о конференции опубликована в журнале “Радиационная биология. Радиоэкология”. 2019. Т. 59. № 6. С. 664–667.

17–18 октября 2019 г. в ОИЯИ (Дубна) состоялась 3-я Российская научная конференция с международным участием “Радиобиологические основы лучевой терапии”. Учредители конференции – Отделение физиологических наук РАН, Российское радиобиологическое общество, ОИЯИ, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ, организаторы – Научный совет РАН по радиобиологии, Лаборатория радиационной биологии ОИЯИ, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, ООО “Специальная и Медицинская техника”, НПЦ “Фармзащита” ФМБА России. В работе конференции приняли участие более 100 ученых и специалистов из России, Чехии, Италии. Были представлены в очной и заочной форме ведущие научно-исследовательские институты, лечебно-диагностические и научно-практические центры РАН, Минздрава РФ, ФМБА России, университеты и медицинские университеты России, Чехии, Италии. К началу конференции был опубликован Сборник тезисов докладов (Дубна: ОИЯИ, 2019. 176 с.).

Заседания конференции были проведены по следующим направлениям: закономерности и молекулярно-клеточные механизмы радиочувствительности нормальных и опухолевых клеток/тканей; современные подходы к управлению радиочувствительностью на основе новых фундаментальных знаний; биологические основы и клинические эффекты различных методов лучевой терапии; прогнозирование и оценка эффективности лучевой терапии; разработка и применение радиомодификаторов в лучевой терапии опухолей; радиофармпрепараты в диагностике и терапии; оценка отдаленных последствий, возникающих после радиационного воздействия. Были заслушаны 32 устных доклада, 12 докладов были представлены на стендах. Интерес участников вызвал круглый стол “Психоневрологические нарушения при лучевой терапии рака”, в работе которого приняли участие более 50 научных сотрудников и практических врачей.

Заслушав и обсудив представленные доклады, участники конференции отметили, что в настоящее время наблюдается несомненный прогресс в развитии техники и методологии лечения злокачественных опухолей с помощью ионизирующих излучений, особенно с использованием протонных пучков. Строятся

центры лучевой терапии, разрабатываются новые методы и режимы облучения, расширяется применение индивидуального планирования и учета индивидуальной радиочувствительности пациентов. В связи с интенсивным технологическим развитием лучевой терапии отмечается острая необходимость получения новых знаний фундаментального характера о закономерностях и молекулярно-клеточных механизмах биологического действия ионизирующих излучений и режимов облучения, которые начинают применяться в клинической практике. С целью повышения эффективности лучевой терапии активно проводятся экспериментальные радиобиологические исследования, изучаются особенности стволовых опухолевых клеток и их роль в формировании устойчивости опухолей к терапии, разрабатываются методы увеличения радиочувствительности опухолевых клеток и защиты окружающей нормальной ткани, применения радиомодификаторов для снижения нежелательных последствий облучения и т.д. Вместе с тем для плодотворного продолжения и развития радиобиологических исследований в этой области крайне необходимо восстановить и обновить техническую исследовательскую базу; обеспечить исследовательские центры источниками ионизирующих излучений (рентгеновскими и гамма-источниками); оснастить их современным высокотехнологичным оборудованием для проведения работ на клеточном и молекулярном уровнях. Приняты рекомендации о направлениях развития дальнейших исследований. Решено продолжить традиционное проведение конференций на тему “Радиобиологические основы лучевой терапии” раз в 2 года.

12–13 ноября 2019 г. в Москве состоялась Всероссийская конференция “Актуальные вопросы радиобиологии и гигиены неионизирующих излучений”. Сайт конференции http://bioemf.ru/conf/conf/final_Bio-EMF_2019.pdf. Организаторы конференции – Научный совет РАН по радиобиологии, Российский национальный комитет по защите от неионизирующих излучений (РНКЗНИ), при поддержке Отделения нанотехнологий и информационных технологий РАН, Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН и Центра электромагнитной безопасности. В конференции приняли участие представители организаций Минобрнауки, Министерства цифрового развития, связи и массовых коммуникаций, Минздрава, Роспотребнадзора, Министерства обороны РФ и других ведомств, государственных корпораций и независимых исследовательских центров из Москвы и Московской области, С.-Петербурга, Обнинска (Калужская область), Н. Новгорода и Нижегородской области (Саров), Симферополя, Самары, Гомеля, Ташкента. В заседаниях приняли участие более 90 человек, предварительно зарегистрировались на сайте и получили

материалы конференции – 141 человек. В программу были включены 53 доклада, в том числе 30 устных. Были проведены заседания по направлениям: радиобиология неионизирующих излучений; гигиена и безопасность неионизирующих излучений; неионизирующие излучения в агропромышленном комплексе.

Тематика докладов радиобиологической и гигиенической секций была связана с исследованием биологических эффектов ЭМП радиочастотного диапазона с параметрами генерации, близкими к сотовой связи 2–3-го поколения. Конференция позволила впервые с 2004 г. провести дискуссии по самым острым вопросам, таким как исследования биоэффектов электромагнитного поля, технологий беспроводной коммуникации, прогнозирование и оценка риска их медицинских последствий, разработка мероприятий по их предупреждению, в том числе по раннему предупреждению путем информирования населения. Особое внимание было обращено на прогнозы канцерогенного эффекта ЭМП. В России пока нет собственных данных в этой области, имеются зарубежные статистические данные о росте числа глиом. В этой связи крайне актуально разрабатывать и внедрять практические методы персональной дозиметрии.

Доклады секции “Неионизирующие излучения в агропромышленном комплексе” были посвящены вопросам стимулирующего и защитного действия излучений. Цель исследований – введение в практический оборот экологических и эффективных методов повышения урожайности и продуктивности, лишенных недостатков химических технологий. Эти работы представляют особый интерес, поскольку авторы не только выявляют возможные биологические эффекты, но и делают их управляемыми, достигая заданного биологического эффекта.

Приняты рекомендации о необходимости координации исследований по проблеме и их расширения. Запланирован доклад на заседании совета при Уполномоченной по правам детей с рассмотрением возможности законодательной инициативы.

Члены Научного совета РАН по радиобиологии традиционно принимали участие в организации и проведении XIX Международной молодежной научной школы им. А.С. Саенко “Современные проблемы радиобиологии”, проходившей 20–24 мая 2019 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба Минздрава РФ, г. Обнинск.

Обзор составлен по материалам отчетов об основных результатах научных исследований в области радиобиологии и радиоэкологии за 2019 год, представленных в Научный совет РАН по радиобиологии.

В. И. Найдич

Ученый секретарь Научного совета РАН
по радиобиологии

МЕЖДУНАРОДНАЯ МОЛОДЕЖНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ “СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИОБИОЛОГИИ, РАДИОЭКОЛОГИИ И АГРОЭКОЛОГИИ”

DOI: 10.31857/S0869803120030121

3–4 октября 2019 г. в ФГБНУ ВНИИРАЭ была проведена Международная молодежная конференция “Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и агроэкологии” при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Научного совета секции земледелия, мелиорации, водного и лесного хозяйства Отделения сельскохозяйственных наук Российской академии наук по направлению “Радиология и агроэкология”.

Молодежная конференция — это площадка для обмена опытом, повышения квалификации молодых ученых, освещения современных подходов к проведению научных исследований, критического анализа полученных результатов и оценки перспектив развития радиационной биологии, радиоэкологии и агроэкологии.

В работе конференции приняли участие более 200 молодых ученых и специалистов из России, Беларуси, Казахстана, Азербайджана, Вьетнама. Были представлены: более 50 научных институтов и центров Российской академии наук и ведущих образовательных учреждений России, Институт радиационных проблем НАН Азербайджана, Институт радиобиологии НАН и Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины Республики Беларусь, Институт ядерной физики и Институт радиационной безопасности и экологии РГП НЯЦ Республики Казахстан, Научно-исследовательский центр радиационных технологий Республики Вьетнам и др. К началу конференции был опубликован сборник докладов “Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и агроэкологии” (Обнинск: ФГБНУ ВНИИРАЭ, 2019. 342 с.: ил.).

С пленарными докладами выступили ученые ФГБНУ ВНИИРАЭ: Г.В. Козьмин представил доклад “Ядерное наследие. Радиационное воздействие на природные и аграрные экосистемы”; доклад П.Ю. Волковой посвящен обзору современных “ОМИКС”-технологий с примерами их возможного использования в радиобиологии растений; в докладе В.О. Кобялко рассмотрены актуальные направления научных исследований в области радиационных технологий обработки сельскохозяйственной и пищевой продукции; закономерности корневого поглощения тяжелых металлов растениями изложены в докладе В.С. Анисимова.

Обсуждение широкого круга вопросов по темам конференции происходило на заседаниях секций.

На секции **радиационная биология** рассматривались вопросы радиационной биохимии, молекулярно-клеточной радиобиологии и радиационной генетики, радиобиологии растений и животных, исследования ионизирующих и неионизирующих излучений. В докладе А.Н. Филимоновой (ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва) приведены новые экспериментальные результаты о влиянии солей тяжелых металлов и ионизирующего излучения на выживаемость диплоидных дрожжевых клеток после раздельного и одновременного применения этих агентов. Е.Е. Черкасова и соавт. (ИАТЭ НИЯУ МИФИ, Обнинск) исследовали влияние γ -облучения на смертность наземного моллюска *fruticicola fruticum*. Молодые ученые ФГБНУ “ФЦТРБ-ВНИВИ” (Казань) представили три доклада: Р.Н. Низамов и соавт. отмечали ступенчатое повышение радиорезистентности бактерий *E. coli* “ПЛ-6” и *B. Bifidum-1* при облучении последовательно увеличивающимися дозами ионизирующего излучения в диапазоне от 0.5 до 4.0 кГр и от 0.3 до 2.4 кГр; К.Н. Вагин показал возможность получения нового эффективного препарата на основе веществ микробного происхождения для профилактики или лечения радиационных поражений организма животных; Т.Р. Гайнутдинов предложил способ лечения животных при комбинированных радиационно-термических поражениях. А.Р. Дюкина и соавт. (ИТЭБ РАН, Пущино, ИФТ ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН, Москва) представили результаты совместных экспериментов по воздействию на мышей неионизирующего низкоинтенсивного импульсного фемтосекундного лазерного излучения. В докладах молодых ученых (ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск) С.В. Битаршвили и соавт. и Е.А. Казаковой и соавт. изложены результаты радиобиологических исследований популяции травянистых растений, произрастающих на радиоактивно загрязненных территориях в тридцатикилометровой зоне отчуждения Чернобыльской АЭС и подвергающихся хроническому облучению. Н.С. Шмалкина (ИЭРиЖ УрО РАН, Екатеринбург) ознакомила участников конференции с исследованиями радио- и металлоустойчивости семенного потомства *Plantago major*, произрастающего в течение длительного времени в головной части Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС) и в зоне влияния Карабашского медеплавильного завода (КМЗ): дозовые нагрузки на растения подорожника в зоне ВУРСа превышают фоновый уровень в 178–1455 раз, уровни токсической нагрузки в

зоне КМЗ превышают фоновые значения в 5.2–41.8 раза. *И.В. Горбатовой* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск) в рамках представленной работы была проанализирована экспрессия генов, кодирующих белки позднего эмбриогенеза LEA6 и LEA18 в зародышках облученных семян ячменя. В выступлении *О.А. Гусевой* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск) показано, что первичное воздействие ультрафиолета на растения ячменя осуществляется через повреждения PSII, при этом со временем активность фотосистемы может восстанавливаться, но сохраняются дозозависимые и по своему характеру адаптивные изменения в системе тепловой диссипации света излишней интенсивности. *Р.О. Шаталова* и соавт. (ИАТЭ НИЯУ МИФИ, Обнинск) представили экспериментальные данные по оценке воздействия острого γ -облучения на показатели роста и характер повреждений фрондов *Lemna minor* и *Spirodela polyrrhiza*. Выявленные различия ответных реакций двух видов рясковых позволяют использовать показатели роста *Lemna minor* для оценки степени радиационного загрязнения.

На секции **математическое моделирование, цифровые технологии** основное внимание было уделено вопросам применения современных цифровых технологий и методов математического моделирования для решения задач радиационной биологии, радиоэкологии и агроэкологии. *А.С. Снегиревым* (ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск) в соавт. с коллегой из Вьетнама (*В.В. Тьен*, НИЦ радиационных технологий, Хошимин, Вьетнам) представлены математические модели поведения полидисперсных силикатных радиоактивных частиц в пищеварительном тракте овец и коров. *А.С. Батовой* и соавт. (ОИЯИ, Университет “Дубна”, Моск. обл., Дубна) предложен вычислительный подход для определения влияния точечных мутаций, вызванных последствиями облучения и другими негативными факторами, на функцию белка. В докладах *И.М. Меджидова* и *М.А. Басовой* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск) с помощью современных расчетных технологий, основанных на прецизионных моделях предметной области и транспорта излучений, оценена дозовая нагрузка на женский и мужской фантомы астронавтов миссии “Apollo” при прохождении внутреннего (протонного) радиационного пояса Земли по сценариям, взятым из доступных литературных данных. *И.Е. Титов* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск) представили геоинформационную систему радиоэкологической обстановки в районе расположения 30-км зоны Сибирского химического комбината; созданная библиотека электронных карт визуализирует современное радиоэкологическое состояние и дает возможность анализа и прогнозной оценки радиационной обстановки в этом районе.

Заседание секции **ядерно-физические исследования и технологии в сельском хозяйстве и пищевой промышленности** было посвящено проблемам применения радиационных технологий в сельском хозяйстве и пищевой промышленности. В докладе *Н.В. Глущенко* и соавт. (РГП “ИЯФ” Министерства энергетики РК, Алматы, Республика Казахстан) представлены результаты ис-

следований по облучению тормозным излучением семян сахарной свеклы и семян пшеницы на ускорителе ИЛУ-10, проведена оценка диапазона поглощенных доз, в котором наблюдается стимуляция развития и роста растений. В выступлении *А.А. Исемберлиновой* и соавт. (ТПУ, ТГУ, Томск) показана возможность применения импульсного рентгеновского излучения для устранения грибных инфекций в семенах пшеницы. *С.Ю. Дорошкевич* и соавт. (Институт сильноточной электроники СО РАН, Томск, ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск) продемонстрировали возможности использования широкоапертурного (750 × 150 мм) ускорителя электронов с плазменным катодом и выводом генерируемого пучка большого сечения в атмосферу для облучения сельхозпродукции (ячмень, пшеница, овес и др.); затем был представлен разработанный проект макета конвейера, позволяющего проводить облучение зерна в количестве, необходимом для полевых испытаний. Широкие возможности применения радиационных технологий показаны учеными ФГБНУ ВНИИРАЭ (Обнинск): исследования *Т.В. Чиж* и соавт. показали эффективность влияния гамма-излучения на сохранность клубней картофеля; *И.В. Полякова* и соавт. изучали комбинированное действие ионизирующего излучения и бензоата натрия на выживаемость дрожжей, выделенных из рыбных пресервов; *Н.А. Фролова* и соавт. в совместной работе с ИБФМ им. Г.К. Скрыбина РАН (Пушино, Моск. обл.) рассматривали влияние различных доз ионизирующего излучения на видовой состав микроорганизмов в охлажденном мясном фарше. *В.С. Инамова* и соавт. (МГУ им. Ломоносова, НИИЯФ им. Д.В. Скобелыцына, Москва) привели экспериментальные данные по воздействию ускоренных электронов с энергией 1 МэВ в различных дозах на органолептические показатели и жизнеспособность микроорганизмов в рыбной продукции. Результаты совместных исследований ИАТЭ НИЯУ МИФИ (Обнинск) и УрФУ (Екатеринбург) по утилизации хлорогенических пестицидов с помощью электронного облучения на установке УЭЛР10-10С с максимальной энергией электронов 10 МэВ представлены в докладах *В.В. Ивахно* (и соавт.) и *А.Ю. Мелешко* (и соавт.).

На секции **агроэкология, техногенное и агрогенное загрязнение почв** молодые ученые ФГБОУ ВО СПбГАУ (Санкт-Петербург) ознакомили участников конференции с результатами исследований распределения ^{137}Cs по профилю почвы (*А.А. Акатова* и соавт.) и влияния цинка на накопление пшеницей кадмия из почвы (*А.А. Лохматова* и соавт.). В докладе *А.В. Дикарева* и соавт. исследованы биохимические причины формирования устойчивости растений к действию кадмия; результаты исследований *О.В. Сусловой* и соавт. показали высокую эффективность применения комплексного органо-минерального удобрения на загрязненных почвах (ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск). *А.В. Прущик* (ФГБНУ Курский ФАНЦ, Курск) представила основные моменты при отборе проб для определения биогенных веществ в методике дождевания.

На секции **радиоэкология** обсуждались вопросы миграции радионуклидов, мониторинг радиационно-

опасных объектов и оценка рисков, проблемы реабилитации радиоактивно загрязненных территорий и т.д. В выступлении *В.А. Кучука* (фил.-л. “ФБУ Рослесозащита” — “ЦЗЛ Калужской области”, Брянск) и соавт. (ФБУ ВНИИЛМ, Пушкино Моск. обл.) показано, что влияние радиоактивного загрязнения на возникновение очагов вредных организмов носит нелинейный и разнонаправленный характер в зависимости от вида вредителя или болезни и уровней радиоактивного загрязнения; предложено выделить лесопатологические исследования в зонах радиоактивного загрязнения в новое направление радиационной экологии леса — радиационную лесопатологию. *А.Д. Карпов* и соавт. (ФБУ ВНИИЛМ, Пушкино Моск. обл., МГТУ им. Н.Э. Баумана (Мытищинский филиал)) изучали распределение ^{137}Cs по высотному профилю модельного дерева сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) 30-летнего возраста, отобранного в зоне радиоактивного загрязнения в Брянской области. *В.В. Хромина* и соавт. (ИАТЭ НИЯУ МИФИ, ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск) в совместной работе представили результаты двухлетнего изучения морфометрических показателей хвои и агрохимических показателей почвы в местах произрастания второго послеаварийного поколения сосны обыкновенной из ближней зоны ЧАЭС. В докладе *Е.С. Макаренко* (ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск) оценены аномалии пыльцы второго поколения сосны обыкновенной, подвергшейся облучению в результате Чернобыльской аварии. *Т.М. Середин* и соавт. (ФГБНУ ФНЦО, пос. ВНИИССОК Моск. обл.) проводили эксперименты на коллекционном питомнике лука порея отечественной и зарубежной селекции с целью выявления сортовой реакции на накопление радионуклидов ^{137}Cs и ^{90}Sr . *М.С. Подлуцкий* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск) рассмотрена временная динамика изменения уровней содержания ^{90}S в почве территории, прилегающей к бывшему региональному хранилищу радиоактивных отходов, на основе многолетних данных оценена плотность радиоактивного загрязнения почвы, а также подобраны регрессионные модели, которые способны описать временную динамику уровней загрязнения почвы ^{90}Sr . В докладах молодых ученых из Республики Казахстан (ИРБЭ РГП НЯЦ РК, Курчатов, РК) приводятся данные исследований современных уровней радионуклидного загрязнения экосистем природных озер Семипалатинского

испытательного полигона (СИП) и прилегающих к нему территорий (*А.К. Айдарханова* и соавт.), а также результаты радиоэкологического мониторинга состояния поверхностных и подземных вод на территории бывшего СИП, потенциальные источники загрязнения и основные пути миграции загрязненных подземных и поверхностных вод за пределы испытательных площадок и территории СИП (*М.Р. Актаев* и соавт.). Доклад *А.О. Епифанова* и соавт. (ФГБУ НПО “Тайфун” Росгидромета РФ, Обнинск) посвящен мониторингу радиоактивного загрязнения северных территорий в рамках российско-норвежской программы сотрудничества; в нем представлены некоторые результаты реализации единой мониторинговой программы специалистов из Норвегии и ФГБУ “НПО “Тайфун”, полученные при изучении содержания техногенных радионуклидов в воде, донных отложениях и биоте Баренцева моря. *Д.Н. Курбаков* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск) продемонстрировали данные мониторинга приземного атмосферного воздуха в регионе воздействия строящейся АЭС “РУППУР” в Республике Бангладеш. На основе данных радиоэкологического обследования региона размещения Белоярской АЭС *В.Э. Нуштаевой* и соавт. и *Р.А. Микаиловой* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, Обнинск) выполнен прогноз дозовых нагрузок на референтные организмы биоты и проведена оценка доз облучения населения за счет поступления естественных радионуклидов с продуктами питания и водой, ингаляции и внешнего облучения.

Всего на конференции было представлено более 50 устных, 16 стендовых и 43 заочных докладов.

Работа конференции показала, что основная ее цель — обсуждение актуальных вопросов, обобщение, интеграция и систематизация теоретических и практических знаний в области радиационной биологии, радиоэкологии и агроэкологии — достигнута. Участники обменялись опытом, новыми формами и методами в области радиобиологических и экологических исследований и природоохранной деятельности; дискуссии и обсуждение результатов способствовали популяризации научных исследований в этой области знаний, а также установлению творческих контактов и продолжению сотрудничества.

С. И. Санжарова, О. Э. Пронина
ФГБНУ “Всероссийский
научно-исследовательский институт
радиологии и агроэкологии”, Обнинск