

---

# СОДЕРЖАНИЕ

---

Том 62, номер 2, 2022

---

## Методология научного поиска

Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 4, часть 1: критерии после Хилла и экологические критерии

*А. Н. Котеров, Л. Н. Ушенкова*

115

## Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей

Изменения концентрации внеклеточной ДНК и лейкоцитов периферической крови в ранние сроки развития лучевого цистита у крыс

*И. Н. Васильева, О. В. Корытов, С. Д. Иванов, А. Л. Семёнов,  
В. Г. Беспалов, Л. И. Корытова*

164

## Радиационная биофизика

Анализ маркеров окислительного повреждения нейронов и нейровоспаления в отдаленный период после  $\gamma$ -облучения головы мышей в разных дозах

*Е. Ю. Москалева, А. В. Родина, Ю. П. Семочкина, О. В. Высоцкая*

171

## Модификация радиационных эффектов

Использование метода оценки секрета тучных клеток кожи для определения возможного индивидуального радиомодифицирующего действия гипоксии

*И. Б. Ушаков, А. Н. Корденко*

180

## Радиоэкология

Динамика снижения содержания  $^{137}\text{Cs}$  в кормовых культурах в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС

*С. В. Фесенко, П. В. Прудников, Н. Н. Исамов, Е. С. Емлютина, И. Е. Титов*

185

Верификация миграционно-дозиметрической модели формирования радиационной обстановки в сосновых насаждениях в первый год после аварийных выпадений

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

196

## Радионуклиды

Радионуклиды в почвах, водах и приземном воздухе в отдельных горных местностях Узбекистана

*Н. Н. Базарбаев, А. К. Иванов, А. Х. Иноят, О. Б. Маматкулов,  
И. Т. Муминов, Т. М. Муминов, Л. Т. Нурмуродов,  
А. А. Сафаров, А. Т. Худайбердиев*

206

## Хроника

VIII съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность) Москва, 12–15 октября 2021 г.

*В. И. Найдич*

220

---

# Contents

---

**Vol. 62, No. 2, 2022**

---

## **Methodology of Scientific Research**

Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 4, Part 1: Post Hill Criteria and Ecological Criteria

*A. N. Koterov, L. N. Ushenkova*

115

## **Radiobiological Bases of Radiation Therapy of Tumors**

Changes in the Concentration of Extracellular DNA and Leukocytes in the Peripheral Blood in the Early Stages of Development of Radiation Cystitis in Rats

*I. N. Vasilyeva, O. V. Korytov, S. D. Ivanov, A. L. Semenov,  
V. G. Beshpalov, L. I. Korytova*

164

## **Radiation Biophysics**

Analysis of Markers of Oxidative Damage of Neurons and Neuroinflammation Late after  $\gamma$ -Irradiation of the Mice Head at Different Doses

*E. Yu. Moskaleva, A. V. Rodina, Yu. P. Semochkina, O. V. Vysotskaya*

171

## **Modification of Radiation Effects**

The Use of the Method of Assessing the Secretoma of the Skin Mast Cells to Determine the Possible Individual Radiomodifying Effect of Hypoxia

*I. B. Ushakov, A. N. Kordenko*

180

## **Radioecology**

Dynamics of  $^{137}\text{Cs}$  Concentration in Fodders in the Long-Term after the Chernobyl Accident

*S. V. Fesenko, P. V. Prudnikov, N. N. Isamov,  
E. S. Emlyutina, I. E. Titov*

185

Verification of Migration-dosimetric Model of Formation of Radiation Situation in Pine Stands in First Year after Emergency Fallout

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

196

## **Radionuclides**

Radionuclides in Soils, Waters and Surface Air in Certain Mountainous Areas of Uzbekistan

*N. N. Bazarbayev, A. K. Ivanov, A. H. Inoyatov, O. B. Mamatkulov,  
I. T. Muminov, T. M. Muminov, L. T. Nurmuradov, A. A. Safarov,  
A. T. Khudaiberdiev*

206

## **Chronicle**

VIII Congress on Radiation Research (Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety) Moscow, October 12–15, 2021

*V. I. Naidich*

220

---

---

---

**МЕТОДОЛОГИЯ  
НАУЧНОГО ПОИСКА**

---

---

УДК 167:61:573.01

**КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ  
ДИСЦИПЛИНАХ: ИСТОРИЯ, СУЩНОСТЬ И РАДИАЦИОННЫЙ АСПЕКТ.  
СООБЩЕНИЕ 4, ЧАСТЬ 1: КРИТЕРИИ ПОСЛЕ ХИЛЛА  
И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ<sup>#</sup>**© 2022 г. А. Н. Котеров<sup>1,\*</sup>, Л. Н. Ушенкова<sup>1</sup><sup>1</sup> ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

\*E-mail: govovilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 10.03.2021 г.

После доработки 10.09.2021 г.

Принята к публикации 22.12.2021 г.

Часть 1 Сообщения 4 посвящена развитию и модификациям критериев причинности после А.В. Хилла (1965). Рассмотрены критерии из считающегося первым для эпидемиологии современного типа пособия В. MacMahon и соавт. (1970–1996) и обнаружено, что, несмотря на частое упоминание этого источника применительно к теме, ничего нового названные исследователи не предложили. Похожая ситуация выявилась с критериями М. Susser: три обязательных пункта этого автора “Ассоциация” (или “Вероятность” причинности), “Временной порядок” и “Направление эффекта” тривиальны, а еще два особых критерия, являющихся развитием “Popperian Epidemiology”, “Жизнеспособность” гипотезы при ее проверке разными методами (вошло уточнение в критерий Хилла “Постоянство ассоциации”) и “Прогностическая эффективность” гипотезы являются более теоретическими и малоприменимы для практики эпидемиологии и здравоохранения. Эти же ограничения относятся и к аналогичным “Popperian” критериям D.L. Weed “Предсказуемость” и “Тестируемость” причинной гипотезы.

Универсальные постулаты А.С. Evans для инфекционных и неинфекционных патологий, хотя и могут считаться исчерпывающими, вследствие, вероятно, сложности комплекса из 10 пунктов, так и не вошли в практику ни эпидемиологии, ни какой-либо иной дисциплины, кроме сферы инфекционных патологий. Наиболее важными представляются малоизвестные критерии Р. Cole (1997) для медицинской и судебной практики. Три части подходов, основанных на критериях Хилла, важны тем, что они идут от единственного эпидемиологического исследования через цикл таковых (вкуче с интеграцией данных из иных медико-биологических дисциплин) до основанных вновь на критериях Хилла способах оценки индивидуальной причинности эффекта. Эти построения дополняют более раннее руководство из R.E. Gots (1986) по установлению вероятностной персональной причинности. Рассмотрены причинные критерии и сводки руководящих принципов для экологических дисциплин (экология биоты, экоэпидемиология и экотоксикология человека). Для полной, по всей видимости, сводки источников (1979–2020) выявилось тотальное доминирование индуктивных причинных критериев, как исходных, так и в модификациях, и с дополнениями. Обнаружены адаптации всех известных каузальных схем, основанных на руководящих принципах, начиная от постулатов Генле–Коха до критериев А.В. Хилла и М. Susser, в том числе в международных программах и в практике U.S. Environmental Protection Agency. В рамках программы ВОЗ и иных организаций по химической безопасности (IPCS) критерии Хилла применяются для оценки причинности в опытах на животных для последующей экстраполяции на человека. Данные по оценке причинности эффектов в экологии, экоэпидемиологии и экотоксикологии, вкуче с использованием критериев Хилла для экспериментов на животных, представляют значительную актуальность не только для радиационной экологии, но и для радиобиологии.

**Ключевые слова:** критерии причинности, критерии А.В. Хилла, критерии М. Susser, критерии D.L. Weed, постулаты А.С. Evans, критерии Р. Cole, экологические критерии

DOI: 10.31857/S0869803122020047

Цикл наших сообщений (всего четыре; два из нескольких частей), вместе с сопутствующими

статьями-преамбулами (всего пять), посвящен истории появления, разработке, использованию, актуальности и ограничениям критериев причинности [1–9]. Каковы же истоки данной темы,

<sup>#</sup> Публикуется в авторской редакции.

важной для медико-биологических дисциплин, но мало раскрытой в отечественной литературе по эпидемиологии и доказательной медицине?

Истоки следующие. Чтобы подтверждать истинность ассоциации, вслед за постулатами Генле–Коха 19-го века для инфекционных заболеваний [2], в 1950–1970-х годах в эпидемиологии (преимущественно обсервационная дисциплина, использующая индуктивный подход [9]) был разработан ряд “мер предосторожности” (“precautions”), пунктов (“points”) – положений (“view-points”) – руководящих принципов (“guidelines”) – мнений (“judgments”) – критериев (“criteria”) – постулатов (“postulate”) и др. (перечисленное по сути синонимы; источники см. в [1–3, 5, 6, 8]) для оценки причинности хронических, неинфекционных патологий. Наиболее известны девять критериев причинности Хилла [10], восемь из которых этот авторитетный английский статистик в области медицины только собрал воедино, взяв у других авторов [2]. Тем не менее теперь критерии причинности в эпидемиологии разных направлений называются почти всегда “критериями Хилла” или “руководящими принципами Хилла” [2, 3, 5–8]\*.

Наши публикации по каузальности в медицине и эпидемиологии, а также по методам оценки истинности ассоциаций в обсервационных дисциплинах как таковых, основаны на очень обширном материале. Ранее нами указывалось [3, 5, 6, 8] на использование сотен оригиналов работ, посвященных проблеме причинности начиная с 1950-х гг., равно как более 40 западных пособий по эпидемиологии (преимущественно последнего десятилетия), статистике в медико-биологических дисциплинах, а также по канцерогенезу, на многие сотни и даже тысячи страниц (“Oxford”, “Cambridge”, “Springer”, “Elsevier” и др.; целый ряд – 2018 и 2019 гг.). Около 30 сходных западных пособий отражают проблему причинности для иных дисциплин – статистике и эпидемиологии

(так) в экологии, экономике, социологии, юриспруденции и психологии. Также около 30 пособий по эпидемиологии, доказательной медицине и клиническим испытаниям являлись русскоязычными или переводными.

Применительно к теме о критериях причинности и, шире, о доказательствах каузальности, было проанализировано все, что возможно. Поэтому, вероятно, аспекты по каждому критерию были изложены достаточно исчерпывающе. Это касается как наших обзоров, посвященных конкретным критериям [3–7], так и объединяющему все критерии Сообщению 3, в его двух частях [8, 9]. Настоящее Сообщение 4, вероятно в трех частях, посвящено оставшимся пока без подробного освещения (имелись только относительно краткие упоминания в предыдущих работах [1–9]) следующим проблемам:

1) количественным и качественным модификациям и дополнениям критериев Хилла авторами “после Хилла”. Таковые выполнены (или предполагается, что выполнены) немногими, но авторитетными в области эпидемиологии исследователями. Забегая вперед, следует сказать, что многие предложения в плане практического использования остались как бы втуне, хотя весьма известны в плане теории;

2) попыткам выработать градации значимости тех или иных критериев, определить их весомость, равно как выполнить их ранговую рубрификацию с позиции научной философии (концептуально) или в плане специальных отражений доказательности;

3) критике методов оценки причинности, основанных на критериях и руководящих принципах, равно как вопросу о том, насколько она обоснована и, главное, конструктивна в практическом плане;

4) чрезвычайной широте использования критериев Хилла в той или иной форме в самых разных дисциплинах и самыми разными международными и имеющими международный авторитет организациями, разрабатывающими рекомендации по “Весу свидетельств” – Weight of Evidence (WoE) [15], оценивающим риски и принимающими решения в области здравоохранения и безопасности населения. И это притом, что ряд авторитетов (например, K. Rothman, S. Greenland [16–22], равно как “чистые” философы науки [23–26] и около того [27]) вовсе отрицают значение индуктивного принципа и, соответственно, критериев причинности для доказательности в эпидемиологии и медицине;

5) другим методологиям оценки причинности, основанным не на критериях (“руководящих принципах”, “пунктах” и т.д.), а на иных моделях (“causal diagram”, “causal graph” и пр.) [18, 28–35]. В нашу задачу не входит подробное рассмотрение этих, как правило, статистических, математиче-

\* Подробно история разработки причинных критериев до A.B. Hill (1965 [10]), вкпе со всеми персоналиями, изложена в Сообщении 2 [2]. С мемориальной подборкой из фото американских авторов 1950–1960-х гг., на деле предложивших восемь из девяти “критериев Хилла” (до самого британца A.B. Hill), можно ознакомиться на хостинге графических файлов по адресу <https://hkar.ru/13tXV>. Один из авторов с мемориала, Jacob Yerushalmy, должен быть добавлен к “диссидентам”, отрицавшим связь между курением и учащением рака легкого. В Сообщении 2 нами были названы шесть таких персоналий: статистики R.A. Fisher и J. Neyman, эпидемиолог и статистик J. Berkson, два президента Онкологического общества США C.S. Cameron и C.C. Little, а также известный исследователь стресса H. Selue [2]. Оказалось, что этим же отметился (отрицал связь до самой смерти в 1973 г. [11]) и один из создателей критериев причинности J. Yerushalmy [11–14] (опять курильщик [11]). Более того, указывалось на финансирование его как консультанта табачными компаниями [11]. Ранее данный момент нами был упущен [2].



ских и графических подходов, которые, судя по всему, применяются нечасто. Но кратко ознакомиться с ними — целесообразно.

Широта *практического* использования критериев, вкупе с параллельной *теоретической* критикой, вовсе элиминирующей, порой, их значение, пока были изложены нами только фрагментарно.

Часть 1 настоящего сообщения посвящена первому пункту из вышеперечисленных.

### МОДИФИКАЦИИ КРИТЕРИЕВ ПРИЧИННОСТИ ПОСЛЕ ХИЛЛА

Рассмотренный нами ранее [1–9] классический комплекс критериев Хилла включает девять пунктов именно в такой последовательности [10]:

- Сила связи (Strength of the association)
- Постоянство ассоциации (Consistency of the association)
- Специфичность ассоциации (Specificity of the association)
- Временная зависимость (Temporality)
- Биологический градиент (Biological gradient) или зависимость “доза—эффект”
- Биологическое правдоподобие (Biological plausibility)
- Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями (Coherence)
- Эксперимент (Experiment)
- Аналогия (Analogy).

В некоторых источниках встретились смелые утверждения, будто “после Хилла” (1965) [10] чуть не десятки авторов представили какие-то свои модификации критериев причинности. Так, в Weed D.L., 1988 [36], сказано не только про “предшественников” (predecessors; вошли авторы, рассмотренные нами в Сообщении 2 [2]), но и про “преемников” (successors) Хилла, причем в последнем случае приведены целых 19 публикаций и 10 авторов. Однако анализ этих работ показал, что на деле настоящих “последователей”, качественно модифицировавших или расширивших причинные критерии после 1965 г. [10], как пальцев на одной руке. Множество остальных источников оказались просто примерами использования критериев Хилла в том или ином исследовании, почти всегда в усеченном и перетасованном виде. В результате в публикации неоднократно цитированного нами ранее [2, 5, 6, 8] американского авторитета на стыке медико-биологических дисциплин, права, коммерции и политики, специалиста по причинным критериям [36–46], Douglas L. Weed, в 1988 г. [36] в качестве преемников Хилла правильно назывались только те немногие исследователи, построения которых мы и изложим ниже.

Равным образом, в уже рассматривавшейся нами в [2] лекции В. Clarke по философии медицины [47] также сказано о других примерах “мультифакториальных причинных схем”, “хотя [схема] Хилла была и остается наиболее цитируемой и используемой”. Анализ приведенных в [47] источников “до” и “после” вехи 1965 г. [10] вновь продемонстрировал, что некоторые более поздние работы не имеют отношения к вопросу, а другие являются только обзорами и обсуждениями, без собственных модификаций критериев. И опять в плане “преемников” все свелось к немногим известным авторам.

В сотнях прочих проанализированных публикаций на тему не нашлось столь смелых утверждений о множестве авторов причинных “принципов” или “критериев”; в лучшем случае упоминались (если вообще упоминались) все те же немногие персоналии. Поэтому представленный далее материал является, вероятно, в целом исчерпывающим.

### КРИТЕРИИ BRIAN MACMAHON И THOMAS F. PUGH: 1970–1996

*Первые в мире пособия по эпидемиологическим методам и эпидемиологии современного типа — В. MacMahon с соавторами*

Названные авторы, собственно говоря, не ввели новых причинных критериев, а только осуществили усеменение известных с 1965 г. [10], как и великое множество других исследователей [38] (см. также в наших публикациях [2, 5, 6, 8, 9]). Но, учитывая высокий авторитет В. MacMahon как основателя эпидемиологических методов современного типа (т.е. для хронических патологий), равно как распространенность подобных утверждений в профильных источниках [48–52], пройти мимо показалось нецелесообразным.

В 1960 г. Brian MacMahon, Thomas F. Pugh и Johannes Ipsen опубликовали пособие ‘Epidemiologic Methods’ [53]. Все авторы представляли Harvard School of Public Health; США<sup>1</sup> (см. список примечаний после основного текста). Это пособие рассматривается как пионерское (оригиналы последующих цитат не приводятся; здесь и далее — перевод А.К.):

• “Конечно, он [В. MacMahon] был бесподобным (a peerless) эпидемиологом. Публикация в 1960 г. ‘Epidemiologic Methods’, первого учебника по современной эпидемиологии, подтверждает это признание” (2008) [48].

• “Вероятно, самым влиятельным учебником для новой послевоенной эпидемиологии хронических заболеваний были ‘Epidemiologic Methods’ Brian MacMahon, Thomas F. Pugh и Johannes Ipsen, впервые опубликованные в 1960 г. (2011) [49].

- “MacMahon (вместе с Ipsen и Pugh) запечатлел (imprinted) дисциплину [эпидемиологию хронических заболеваний] своими ‘Epidemiologic Methods’ 1960 г. (2015) [50].

- “Что касается методологии, достаточно помнить, что не имелось текста, специально посвященного эпидемиологическим методам, до 1960 г., когда была опубликована книга MacMahon и соавт. (1960)” (2015) [51].

- “Эту книгу — ‘Epidemiologic Methods’ — я изучал более, чем любую другую в те годы, формирующие мою эпидемиологическую карьеру, и я, возможно, изучал ее более серьезно, чем кто-либо другой” (2017) [52].

Последняя цитата — из публикации также весьма известного в мире эпидемиолога, Olli S. Miettinen (США), разработавшего, помимо прочего, концепции ‘confounding by indication’ и ‘confounding by contraindication’ в рамках ‘Temporal biases’ [5]. Однако в библиографической ссылке к любимому бестселлеру у O.S. Miettinen имеется ошибка [52]<sup>2</sup>.

Итак, пособие MacMahon B. et al., 1960 [53] рассматривается как *первое по методам* современной эпидемиологии хронических заболеваний, сформировавшейся после Второй мировой войны, “когда с инфекционными патологиями в целом было покончено” [2, 63–65] (нынешние события выявили преждевременность утверждения). Разумеется, пособия по более ранней эпидемиологии, преимущественно инфекционных заболеваний, издавались как за рубежом [61, 66–69], так и в России [54, 70], за десятилетия до 1960 г., начиная с 1920–1930-х гг. и даже в 19 в.<sup>3</sup>.

Как было указано в прим. 2, далее пособие MacMahon B. et al., 1960 г. [53] переиздавалось, причем соавторы MacMahon менялись<sup>4</sup>:

- 1970 г.: ‘Epidemiology: principles and methods’ (B. MacMahon и T.F. Pugh) [56];

- 1996 г.: ‘Epidemiology: principles and methods’; второе издание (B. MacMahon и D. Trichopoulos) [57];

- 1997 г.: То же самое, но под авторством только одного B. MacMahon [58].

Все эти издания, что уже отмечалось, были нам недоступны.

*В первом издании пособия B. MacMahon с соавторами от 1960 г. не было критериев причинности*

Считается (см. в [1, 2]), что первые полные сводки критериев причинности появились только в 1964 г. (пять положений в Сообщении Главного врача (Surgeon General) США о последствиях курения) [79] и в 1965 г. (девять пунктов из Hill A.B., 1965) [10]. Однако ранее, в 1950-х — на-

чале 1960-х гг., почти все эти критерии были сформулированы иными авторами, порой также в виде комплексов из 3–5 положений (см. в [2] и подстраничную сноску выше). Но, до 1964 г. и 1965 г., указанная концепция еще не вошла в мировую эпидемиологию. Поэтому в первом издании MacMahon B. et al., 1960 [53] о причинных критериях (causal inferences), судя по всему, никаких данных нет (не цитируются иными авторами), но есть *пять “географических” критериев*, которые могут подтверждать вывод о том, что тот или иной регион связан с заболеваниями. Конкретные данные из [53] реконструированы нами по работе Anderson D.O., 1967 [80], и более нигде не встретились<sup>5</sup>.

В историко-библиографическом исследовании Zhang F.F. et al., 2004 [61] проанализированы эпидемиологические методы и концепции применительно к пособиям по этому предмету за 20 в. Рассматривается, как там указано, ‘MacMahon & Pugh (first edition 1960; version reviewed 1970)’. В сводной таблице приведены данные для версии за 1970 г. [56], и сказано о “пяти причинных критериях в версии Хилла”: ‘five criteria to evaluate causal association’; ‘In the books of McMahon & Pugh, Susser, and Lilienfeld & Lilienfeld, we essentially find different versions of Hill’s causal criteria’ [61].

Нам, как отмечалось, был недоступен ни один оригинал изданий 1960–1997 гг. [53, 56–58]. Но в пособии MacMahon B., Pugh T.F., 1970 [56] для критериев типа Хилла нами было обнаружено формально всего три таковых, а не пять. Поиск материала потребовал особого подхода<sup>6</sup>. Таким образом, в тематическом исследовании Zhang F.F. et al., 2004 [61] перепутаны критерии причинности и “географической” обусловленности; налицо ошибки как качественного, так и количественного (число критериев) характера (на это указывалось также в прим. 2). Аналогичная ошибка качественного характера имеется и в работе Lagiou P. et al., 2005 [62] (курсив наш): ‘Criteria for inferring causation from epidemiological investigations have been proposed, over the years, by several authors, including MacMahon et al., 1960’.

*Три критерия причинности в пособиях B. MacMahon с соавторами от 1970 и от 1996 г.: ничего нового, кроме одного наименования*

Результат нашей реконструкции текста (см. прим. 6) для пособия за 1970 г. [56] следующий. Формально выявлено три причинных критерия (далее приведены полные оригиналы, поскольку, как сказано, их трудно найти-реконструировать):

1) “*Временная зависимость*”: ‘Time sequence. For a relationship to be considered causal, the events that are considered causative must precede those thought to be effects. When the sequence of events cannot be

determined precisely (a frequent situation in chronic disease), at least the possibility of such a sequence must exist’.

2) “Сила ассоциации” + “Биологический градиент”: ‘*Strength of the association*. The stronger the association between two categories of events (for example, the higher the ratio of the incidence of K following A to the incidence of B without A), the more likely it is that the association is causal. If the suspected cause is a quantitative variable, the existence of a *dose-response relationship* — that is, an association in which the frequency of the effect increases as the exposure to the cause increases — is usually considered to favor a causal relationship, although even in a causal relationship, such an association may not exist over the entire range of exposures to the cause’.

3) “Биологическое правдоподобие”, хотя и относимое, как и некоторыми другими авторами (см. в [6, 9]), к “Согласованности с текущими фактами и теоретическими знаниями (*Coherence*)”: ‘*Consonance (созвучие) with existing knowledge*. Here some consideration come into play: a) A causal hypothesis based on epidemiologic evidence is supported by knowledge of a cellular or subcellular mechanism that makes it reasonable in the light of existing knowledge in relevant sciences. In the absence of this support, there should at least be the belief that such mechanisms are possible; б) Evidence that the distribution of the disease in populations follows the distribution of the supposed causal factor supports a causal hypothesis. Major discrepancies between the two patterns, not reconcilable in terms of other causal factors or explanations, tend to weaken a causal hypothesis’.

Оригинальным следует признать учет временного порядка в первом положении при наличии только *возможности* такового (в нашей публикации о “Временной зависимости” [5] данный момент и ссылка на [56] были упущены). Пункт ‘b’ из третьего положения — это скорее упомянутый критерий “Временная зависимость” или критерий М. Susser “Направление” (Direction) [85–91] (подробнее ниже). Термин “созвучие” (consonance) применительно к соответствующему критерию не встретился более нигде в сотнях источников.

Таким образом, на деле в позициях из MacMahon B., Pugh T.F., 1970 [56] есть пять критериев, включая один “не Хилла”. Но в вышеназванном исследовании Zhang F.F. et al., 2004 [61] в подобных тонкостях не вникали (ничего не сказано), и явно спутали критерии причинности с упомянутыми пятью “географическими” принципами из первого издания от 1960 г. [53].

Только три причинных критерия имели место и в издании MacMahon B., Trichopoulos D., 1996 [57]. Они воспроизведены в обзоре Scheutz F., Poulsen S., 1999 [59], причем с акцентом, что “только три”, и что потому — “упрощенно”:

1) Причина должна быть перед заболеванием (‘The cause must come before the disease’).

2) Сила связи (‘The strength of the association’).

3) Согласованность с текущими знаниями (‘Concordance with current knowledge’).

То есть наша реконструкция критериев из издания 1970 г. [56] подтверждается изданием 1996 г. [57], хотя на включение зависимости “доза—эффект” и понятие “направление” в Scheutz F., Poulsen S., 1999 [59] внимание не обратили.

Кто заменил к 1996–1999 гг. термин ‘consonance’ (созвучие) на наименование ‘concordance’, используемое позже в комплексе модифицированных критериев Хилла экологическими организациями [92–94], сказать трудно. Применительно к причинности эффектов термин ‘concordance’ используется именно и только указанными организациями, причем в разных отнесениях [95].

Очевидно, что рассмотренное нами в рамках раздела неадекватно по значимости заявленному и затраченным усилиям. Никаких своих критериев В. MacMahon с соавторами не предложили. Но, как сказано, превозносящая конъюнктура в эпидемиологических источниках, постоянное мелькание этого исследователя в темах про причинность, заставили нас провести почти детективное библиографическое изыскание и уделить этому вопросу неоправдавшееся внимание. По крайней мере, представленные выше данные на тему наиболее полны среди всех известных нам источников и расставляют все акценты.

#### КРИТЕРИИ M.W. SUSSER: 1973–1991

*Кредо М. Susser — социальная эпидемиология и опора на цели здравоохранения*

Mervyn Wilfred Susser (обычно просто — Mervyn Susser; 1921–2014) расценивается историком эпидемиологии А. Morabia [50] как один из трех ведущих исследователей, заложивших основы социально-ориентированной, нацеленной на общественное здравоохранение, эпидемиологии хронических заболеваний<sup>7</sup>. Остальные фигуры — это уже известный нам Brian MacMahon и Abraham Morris Lilienfeld (1920–1984)<sup>8</sup> [50].

Согласно [50], А.М. Lilienfeld и В. MacMahon придерживались похожих представлений при формулировании причинно-следственной гипотезы для хронических патологий. Последнюю они основывали на триаде “Люди, место и время” и развивали двухэтапную стратегию исследования: создание гипотез на основе анализа статистики естественного движения населения, сопоставления данных по демографическим, географическим или хронологическим параметрам (вспомним пять “географических” критериев в MacMahon B. et al., 1960 [53]), и проверку гипотез

в аналитических исследованиях, особенно путем контроля над ситуацией [50] (т.е. по контрафактическому сценарию [7, 8]).

По мнению, вновь, А. Morabia [50], М. Susser, хотя и соглашался с двухэтапной стратегией, имел в виду иную причинно-следственную структуру, которую он изложил в лекциях 1966 г., будучи заведующим отделом эпидемиологии в Колумбийском университете Нью-Йорка [50]. Предпосылкой являлась “задача сформулировать перед скептически настроенными преподавателями необходимость перехода к эпохе эпидемиологии хронических заболеваний” [97, 98].

Главным являлась не статистика естественно-го движения населения, а архитектура эпидемиологической ассоциации и связанных с ней концепций: конфаундеров (confounder; вмешивающиеся факторы), посредничества (mediation) и взаимодействия (interaction). Для хронических заболеваний была предложена “экологическая модель”, построенная на базе триады “Агент, хозяин (host) и окружающая среда”, аналогичная ранее использовавшейся в эпидемиологии инфекционных патологий W.H. Frost и J. Gordon (см. в [50]). Но причинная модель, основанная на перманентном взаимодействии агента и хозяина с окружающей средой, оказалась слишком сложной, чтобы ее можно было изучать и использовать (на что указывал и сам М. Susser — clumsy (неповоротливая) модель причинности [85]). В результате этот автор сформулировал стандартный набор эпидемиологических дизайнов (когортный, случай—контроль и кросс-секционные исследования) и концепций (конфаундинги, взаимодействие, посредничество и причинный вывод; кроме смещения — bias) для оценки достоверности причинных гипотез [50].

М. Susser “импортировал” в 1973 г. [85] из социологии использование стрелочных графиков (“ациклические графы”) для отображения взаимосвязи между несколькими переменными, каузальными путями и потенциальными эффектами конфаундеров, искажений, подавлений, пояснений, медиаторов, модераторов и компонентных переменных [50].

Короче, основой причинного мышления М. Susser, отличающего его от других исследователей, являлось сложное взаимодействие эпидемиологических факторов с социальными и экологическими, равно как и упор научных выводов на практику общественного здравоохранения [50, 97, 107]. “Ответственность эпидемиолога за преобразование эпидемиологических данных в действия” [108]<sup>9</sup>.

Внимание уделялось и генетическим, и неврологическим факторам (“различные уровни причинно-следственной связи”) [97].

*Монография М. Susser от 1973 г. считается первой публикацией о причинности в эпидемиологии и медицине объемом с книгу*

Содержание лекций 1966 г. было опубликовано М. Susser в 1973 г. в виде монографии под названием “Причинное мышление в науках о здоровье: концепции и стратегии эпидемиологии” [85]. Эта книга (более известная как “Причинное мышление”) быстро стала рекомендоваться к прочтению в программах эпидемиологии в США и, вероятно, во всем мире; книга была переведена на китайский, японский и испанский языки [50]<sup>10</sup>. Пособие рассматривается [107] (в том числе самим М. Susser [102]) как первое исследование по методам установления причинности и причинным выводам объемом в книгу. Следует пояснить, что речь идет, во-первых, о медико-биологических дисциплинах (поскольку Дэвид Юм еще в 18 в. выполнил подобное в философском плане [1]) и, во-вторых, о западных авторах. Ведь И.В. Давыдовский (см. прим. 8) еще в 1962 г. опубликовал монографию “Проблема причинности в медицине (этиология)” [104]. Несмотря на то что методологии по решению этой проблемы в ней не было (книга более описательна и констатационна; она только поднимает проблемы), тем не менее некий российский приоритет налицо. Труд И.В. Давыдовского до сих пор является настольной книгой любознательных медиков старшего и среднего поколения (личные сообщения), которые, вероятно, ничего лучшего и не видали.

Кроме того, еще имеется по крайней мере монография социолога Blalock Н.М., 1964 [109] под названием “Причинно-следственный вывод в неэкспериментальных исследованиях”, хотя, судя по обзору этого издания [110], речь о медико-биологических дисциплинах в ней не идет.

Несмотря на продекларированную важность и актуальность (цитируется до сих пор), монография М. Susser от 1973 г. [85], судя по всему, так и не выполнена в электронной версии — не выявляются даже следы таковой. Поэтому материал из нее пришлось реконструировать по иным публикациям (в том числе самого М. Susser [86–88, 99–102]). Применительно к теме нашего сообщения это и не столь важно, ибо основной материал по критериям причинности изложен указанным автором в более поздних, доступных статьях 1977–1991 гг. и, немного, в словаре 2001 г. [86–88, 99–102].

*Критерии М. Susser — независимая, параллельная с А.В. Hill доработка критериев из Сообщения Главного врача США о последствиях курения от 1964 г.*

Впервые такие критерии были включены в упомянутую монографию 1973 г. [85], причем

М. Susser позже отмечал, что он разрабатывал их на основе пяти критериев из Сообщения Главного врача (Surgeon General) США о последствиях курения [79] (сформулированных ранее R.A. Stallones в драфте 1963 г. [111]; см. также подстрочную сноску в начале). Но — независимо от девяти пунктов A.B. Hill от 1965 г. [10]:

“В сообщении [о последствиях] курения перечислялись и описывались (не очень адекватно и без цитирования литературы) пять критериев для суждения о причинной связи в данной ассоциации... Эта кодификация давала начало двум независимым разработкам, одной — Hill [10], а другой — моей [85]” [87]<sup>11</sup>.

“По незнанию статьи Hill, я развивал свое собственное обсуждение причинной связи, чтобы решить задачи, заданные многовариантными истоками (multivariate age) эпидемиологии в то время” [87]<sup>12</sup>.

Однако незнание статьи A.B. Hill от 1965 г. [10] правдоподобно для лекций 1966 г. в Колумбийском университете, но вряд ли для монографии 1973 г. Следует отметить, что приведенные уточнения о “независимости” появились только в последней на тему статье от 1991 г. без малого 70-летнего М. Susser [87]. В иных его публикациях по критериям причинности (1977–1988) [86, 99–102] ничего подобного не находится, хотя данные из монографии 1973 г. в них и обсуждаются.

Позже утверждения о независимости критериев М. Susser от критериев A.B. Hill повторяли и иные авторы [90].

*Восемь критериев М. Susser для суждения о причинности — три оригинальны*

Первые три нижеприведенных критерия причинности, которые М. Susser отнес к *абсолютным требованиям*, были взяты им из социологии. Список пунктов не сразу приобрел окончательный вид, критерии дополнялись в 1970-х–1980-х гг. [86, 99–101].

‘Association’ (или ‘Probability’). Наличие статистически значимой связи (ее вероятности) не обсуждалось в монографии 1973 г. как заведомо априорный критерий: ведь ассоциация является предпосылкой для оценки причинности [107]<sup>13</sup> (иногда встречается ошибочное отнесение пункта “Ассоциация” к публикации 1973 г. [90]). Не было такого руководящего принципа в тематической публикации Susser M., 1977 [99] и в его статье по причинности за июнь 1986 г. [86], но к ноябрю 1986 г. — пункт появился [100]. Критерий в Susser M., 1991 [87], а затем в публикациях иных авторов, называется ‘Association’ [89, 91, 107, 113, 114], однако в 1986 г. [100] и в 1988 г. [101] М. Susser выделял его в пункт ‘Probability’. Согласно работе одного из основоположников критериев причин-

ности в экоэпидемиологии, Fox G.A., 1991 [115], М. Susser был первым, кто ввел вероятность в критерии причинности. На наш взгляд — видимо и последним, поскольку, все же, размер эффекта (effect size) в эпидемиологии и иных обсервационных дисциплинах не доказывает причинность, а что касается величины коэффициентов корреляции, то и особенно [4, 8].

Сам М. Susser также указывал [100] на относительную слабость критерия статистической значимости. Хотя подход и позволяет сделать прикидочный вывод о том, сколько внимания уделить той или иной связи [87, 100], тем не менее пункт не так важен в принятии решения. Отсутствие значимости дает количественные, но не логические основания для отклонения эпидемиологической гипотезы, поскольку, по крайней мере, необходимо добавить также критерий статистической мощности [100, 101]:

- отсутствие статистической значимости при достаточной мощности — можно сфальсифицировать и отклонить гипотезу согласно положениям К. Поппера;
- отсутствие статистической значимости при недостаточной мощности — тест является неопределенным;
- наличие статистической значимости при недостаточной мощности — результат является положительным.

Сказанное, впрочем, и так очевидно всем исследователям; потому, вероятно, никто, кроме М. Susser, не стал вводить априори ясный пункт в комплекс причинных критериев.

*Time order (порядок времени)*. Этот критерий, ясно, имел место уже в монографии 1973 г. [87, 101]. Данное наименование для пункта “Временная зависимость” (‘Temporality’), среди великого множества разных синонимов и терминов, рассматривалось нами ранее как наиболее удачное. Но никто его, кроме самого М. Susser и цитирующих именно его работы, не применял [5]. Этот критерий, в философском плане заключающийся в том, что воздействие должно быть перед эффектом, а в эпидемиологическом плане — что необходимо соблюдение уместных латентных периодов, подробно рассмотрен нами в отдельном обзоре [5] и, более кратко, в [8]. В [5, 8] вошли и все построения М. Susser. М. Susser был, судя по всему, пионером, логично поставившим этот критерий на первое место [5, 8] (если не считать факта самой ассоциации). Чего не было ни в 1964 г. (Сообщение Главного врача США о последствиях курения) [79], ни в 1965 г. (A.B. Hill) [10].

*Направление (Direction)*. Термин ‘Direction’, взятый М. Susser из упомянутой монографии социолога Н.М. Blalock от 1964 г. [109, 110], является синонимом каузального свойства Д. Юма “связь” (connection): “неоднократно выявленные, а зна-

чит, и предсказуемые связи между причиной и следствием” [88].

Этот критерий не выделен М. Susser отдельно в его списках от 1986–1988 гг. и рассматривается там вкупе с ‘Time order’ [86, 101]. Но в М. Susser, 1991 [87] и в ряде публикаций других авторов ‘Direction’ входит в список “критериев М. Susser” на равных (1994–2011) [89–91, 108].

Согласно пособию Coughlin S.S., 2010 [113], по мнению М. Susser наличие ассоциации, порядок времени и направление — это существенные, неотъемлемые свойства *причин*, а не *критерии* для идентификации причинных ассоциаций. Проанализировав оригиналы публикаций М. Susser [86, 87, 99–101], мы не нашли в них подобных утверждений, более того, в 1988 г. [101] ассоциация так названа критерием<sup>14</sup>, хотя и в составе “Свойств причин”. В последней известной нам соответствующей работе, в словарики по каузации М. Susser от 2001 г. [88], ‘Association’, ‘Time order’ и ‘Direction’ рассматриваются отдельно от причинных критериев, причем, действительно, под рубрикой “Свойства причины” (‘Properties of cause’) и со ссылкой на труд Д. Юма (1739) [88]. Но в мемориальной статье на смерть М. Susser в 2014 г. *его учениками* сказано (курсив наш — А.К.): “В наборе причинных *критериев* Susser приоритет отдается 3 элементам как *sine qua non* [обязательные и необходимые условия] — ассоциации, временному порядку и направлению, а затем следует 5 дополнительных элементов...” [108]<sup>15</sup>. То же самое — в обзоре Kaufman J.S., Poole C., 2000 [107] про каузальные принципы М. Susser (“...три *критерия* к статусу абсолютных требований...”)<sup>16</sup>.

Все эти нечеткости, какой пункт критерий, какой — “подкритерий”, а какой — “сверхкритерий” (априорное условие), свидетельствуют о перманентных попытках М. Susser переосмыслить и доработать свой причинный комплекс. Мы будем рассматривать первые три пункта М. Susser как обязательные критерии, хотя и входящие в “Свойства причин”.

Согласно работе М. Susser [101], еще в 1973 г. он отмечал нераздельность двух свойств причинности — порядка времени и направления (т.е. X ведет к Y). В статье 1977 г. [99] такого критерия еще нет, он появляется в 1986 г. [86].

Направление подчеркивает асимметрию между причиной и следствием [86, 87]. В публикации Susser M., 1991 [87] подробно разбирается данный пункт применительно к симметрии и асимметрии эффектов, и оказывается, по всем признакам, что в критерий задумано включение проверки на обратную причинность (см. в [5, 8]), на влияние третьего фактора, т.е. конфаундера [1] и на правдоподобие — неправдоподобие временной зависимости (эти построения воспроизведены и в мемориальной статье учеников [108])<sup>17</sup>. В других

статьях, Susser M., 1986; 1988 [86, 101], сказано, что “направление лучше всего видно при вмешательствах — что-то добавлено или удалено — как в результатах рандомизированного эксперимента”.

Таким образом, по нашему мнению, вряд ли данный очевидный пункт имеет существенную ценность; во всяком случае М. Susser или кто-то иной нигде не приводит примеров целесообразности его специального применения [87, 101]. А включать в ‘Direction’ и третьи факторы, и обратную причинность, и т.п., не представляется уместным.

Если два из трех первых пунктов (‘Association’ и ‘Direction’) были оригинальны для М. Susser, то последующие пять имели место и в Сообщении Главного врача США о последствиях курения от 1964 г. [79], и в работе Hill A.V., 1965 [10]. Хотя М. Susser и добавил некоторые положения.

*Сила связи* (‘Strength of association’). Критерий был включен, судя по всему, уже в монографию 1973 г. [85], а затем повторялся во всех последующих работах М. Susser на тему причинности эффектов, причем в 1986 г., 1988 г. и 2001 г. он стоял на первом месте после трех обязательных пунктов [86, 88, 101], а в 1977 г. и 1991 г. — почему-то на втором, после ‘Consistency’ [87, 99]. Подробно данный критерий рассмотрен в наших обзорах, ему посвященных [3, 4], и, более кратко, в [8].

*Специфичность* (‘Specificity’). Пункт также, по всем признакам, был рассмотрен в монографии 1973 г. [85] и далее повторялся во всех работах по каузальным подходам [86–88, 99–101]. Исчерпывающая информация про данный критерий была представлена нами ранее [8].

*Постоянство ассоциации* (‘Consistency + Survivability’). Подробно этот критерий рассмотрен в нашем обзоре [8]; его философская суть основана на индуктивном подходе: репликация данных — основа такого подхода к доказательству причинности, но она не дает свидетельств согласно дедуктивной методологии К. Поппера. Эпидемиологическая же суть в том, что воспроизведение данных, как аутентичное, так и при качественных и количественных модификациях, снижает вероятность посторонних вмешательств. Особенно важным подкреплением причинности является получение однородных результатов разными методами, поскольку в работах с одинаковой методикой возможны одни и те же ошибки, смещения или конфаундеры [8].

Критерий имел место уже в монографии 1973 г. [85], а в работе 1977 г. [99] он назывался ‘Consistency on replication’ (“Постоянство при воспроизведении”), встречаясь преимущественно в такой форме до 2001 г. [86, 88, 100, 101]. Поняв, однако, что указанный индуктивный подход не полностью отражает суть положения, М. Susser в 1991 г. [87] ввел добавочный дедуктивный “подкритерий”.

рий” ‘Survivability’ (как субкласс ‘Consistency’ [87]) – “Жизнеспособность” при проверке гипотезы различными тестами. Критерий отражает изменения дизайна исследований и “выживаемость” гипотезы при таких изменениях [87, 88].

*Прогностическая эффективность* (*‘Predictive performance’*). Этот оригинальный критерий (применительно к эпидемиологии, конечно) был введен М. Susser в публикации за ноябрь 1986 г. [100], в статье про использование подхода К. Popper в эпидемиологии (подробнее про ‘Popperian Epidemiology’ см. в [9]) и оставался в списке к 2001 г. [87, 88, 102]. Подход вводит в комплекс причинных правил принцип дедукции, хотя в 1988 г. М. Susser критиковал попытки “эпидемиологии К. Popper” устранить индуктивный принцип из данной дисциплины [102] (подробнее см. в нашем обзоре [9]).

Прогностическая эффективность, понятно, определяется дедуктивно – способностью причинной гипотезы, выведенной из наблюдаемой ассоциации, предсказывать неизвестный факт, который является следствием из этой ассоциации [87, 100, 101] (точная формулировка – по [87]<sup>18</sup>).

Эффективность прогноза вытекает только из проверки и оценки гипотез, которые можно извлечь, как сказано, из первоначальной ассоциации. М. Susser указывал, что Дж. Милль (John Stuart Mill) в 1843 г. не поддержал “предсказательную идею” (predictive idea), поскольку следствие, предсказанное из теории, приводит к доказательству (carried proof) чего-либо не более, чем уже известное знание. Хотя для Дж. Милля методология установления причинности и была поиском доказательств, а не опровержений, как у К. Popper [100, 101].

Суть этих философских конструкций в том, что если предсказание из ассоциации фальсифицируется (не подтверждается), то дело может быть не в неистинности исходной ассоциации, а в некорректности использованного для подтверждения теста или в недостаточном качестве предсказательного подхода. Но даже если прогноз подтверждается, заключение о получении новых данных следует делать с осторожностью (вероятно, по той же причине) и подкреплять другими каузальными критериями [100, 101].

М. Susser указывал, что принцип предсказательной силы поддерживал известный философ науки И. Лакатос (Imre Lakatos), называя его “избыточным подтверждением” и “тонкой методологической фальсификацией” (*‘sophisticated methodological falsification’*) в подходе К. Popper по отклонению гипотез [100, 101].

На этом уместно закончить философское обсуждение; важными представляются хоть какие-то практические примеры “прогностической эффективности”. М. Susser приводит в [100, 101]

только один, анекдотичный пример, уже разобранный нами ранее в [1, 2] (см. прим. 8 в [1]). В начале исследований о связи рака легкого с курением имелось предположение об иммунитете женского пола к данному заболеванию, поскольку у женщин оно случалось реже (данный рак даже пытались лечить, вводя женские половые гормоны [1]). Но некоторые авторы делали предсказания, исходя из латентного периода рака легкого и факта более позднего времени, когда женщины, сравнительно с мужчинами, начали курить массово. То есть контр-гипотеза предсказала, что частота рака легкого среди более поздних женских когорт повысится, что и наблюдалось [100, 101].

Другим примером, уже неуспешным, является давнее исследование М. Susser причин язвенной болезни, реализовавшееся в вывод о ранних социальных и экологических факторах, обуславливающих патологию [85, 98]. Приводились данные об уровнях стресса для разных популяций/народов вкупе с распространением язвенной болезни, на чем, в принципе, основывалась предсказательная способность. Время, как известно, показало, что этиология этого заболевания – инфекционная [98].

В наших обзорах по критерию “Биологическое правдоподобие” (в тематическом [6] и, более кратко, в [9]) можно найти примеры, когда “прогностическая эффективность” и предсказательные гипотезы при всей привлекательности настолько хромали, что это обусловило десятки тысяч жертв. Не совсем понятно, для чего М. Susser включил данный “критерий” в свой список и придерживался его, видимо, до конца. Это не критерий и не методологический подход. Как можно в данный конкретный момент, когда надо оценить истинность ассоциации для практических шагов, использовать метод, дающий результаты только где-то и когда-то в будущем? Вероятно, такой критерий можно использовать “задним числом”, анализируя уже имеющиеся данные иного плана. Fox G.A., 1991 [115] ввел в экоэпидемиологию “Прогностическую эффективность” от М. Susser; этот пункт в 1998–2000 гг. входил в список каузальных критериев US Environmental Protection Agency (аббревиатуры US EPA или USEPA) [117, 118], но позднее в нем уже не встречается [33, 93, 95] (“экологические” критерии причинности рассмотрены ниже).

*Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями* (*‘Coherence’* или *‘Coherence or plausibility’*). Критерий появляется в монографии 1973 г. [85] в форме просто ‘Coherence’, со смыслом, аналогичным такому же пункту в Сообщении Главного врача США о последствиях курения от 1964 г. (*‘The coherence of the association’*) [79] – “Согласованность ассоциации с известными фактами природной истории и биологии забо-

левания”. В комплексе критериев Хилла это также отдельный пункт [10].

В форме просто ‘Coherence’ критерий имел место далее в работах М. Susser 1977–1991 гг. [86, 87, 99–101], однако в словаре по каузальности от 2001 г. [88] данный руководящий принцип был расширен: ‘Coherence or plausibility (theoretical; factual; biological; statistical)’.

То есть — четыре уровня согласованности. Первично они были сформулированы в 1986 г. [86, 100], а затем повторялись в 1988 и 1991 г. [87, 101] (перечислены также в словаре 2001 г. [88]). Эти пункты разобраны в наших обзорах — в [6], затем развернуто — в [8]. Вкратце можно сказать, что, по М. Susser, критерий включает следующие элементы согласованности: 1) с теоретическим правдоподобием (данные должны быть правдоподобными с позиции существующей теории), 2) с фактами, 3) с биологическими знаниями (т.е. “Биологическое правдоподобие”) и 4) со статистическими закономерностями, включающими зависимость “доза–эффект” [86, 87, 100, 101].

Как видим, критерий вобрал в себя и “Биологическое правдоподобие”, и “Биологический градиент” (зависимость “доза–эффект”), которые в комплексе Хилла имели отдельный статус [10]. То есть фактически у М. Susser получается десять критериев (даже 11 с подпунктом ‘Survivability’ — “Жизнеспособность”) против девяти у Хилла. Семь из последних перекрываются с комплексом М. Susser. У этого автора отсутствуют критерии Хилла “Эксперимент” и “Аналогия” [9], но добавлены “Ассоциация”, “Направление”, подпункт “Жизнеспособность” (гипотезы) и “Прогностическая эффективность”.

Так ли все это было нужно для практической оценки истинности эпидемиологических ассоциаций?

#### *Значение комплекса критериев М. Susser — под вопросом*

М. Susser расценивается в западной эпидемиологии как авторитет; его имя равновелико (хотя и не равно) с А.В. Hill. Например, в пособии по эпидемиологии от 2014 г. объемом 2498 страниц сказано, что “статья Хилла [1965] не была заменена более поздними попытками ее обогащения (Susser 1977) или вытеснена попытками ограничить причинные выводы скорее дедукцией, чем индукцией (Buck 1975; Rothman 1988)” [119]<sup>19</sup> (последний момент, о виртуальной “эпидемиологии К. Popper”, был рассмотрен нами ранее [9]). Из цитаты видно, что усилия М. Susser в сфере причинных критериев расцениваются как “попытки обогащения”.

То же самое, но уже в утвердительном тоне, можно видеть в некоторых иных источниках, на-

пример, в Сообщении Главного врача США о последствиях курения от 2004 г. [120]: “Susser значительно (extensively) усовершенствовал критерии...”. И еще: “Исторический анализ Susser представил аргументы против оостеневших причинно-следственных критериев...” [31]<sup>20</sup>.

Имя М. Susser применительно к критериям причинности называется в большинстве западных пособий по эпидемиологии; среди цитированных выше, например, в [18, 31, 51, 113, 114]; широко представлено оно также в двух основных оксфордских словарях по эпидемиологии [121, 122].

В апологетической статье Kaufman J.S., Poole C., 2000 [107], которая часто цитируется, указывается следующее:

“Susser работал, по существу, один, чтобы удлинить список критериев для оценки причинности, упорядочить критерии в иерархических категориях, дифференцировать их роли в утверждении и опровержении причинности, изучить их взаимосвязи и начать количественно оценивать вклад критериев в причинные суждения. Однако, поскольку его система причинно-следственных критериев стала более сложной, она поднимает вопросы, связанные с различием Kuhn между функцией научных критериев как ценностями или правилами”<sup>21</sup>.

“Обсуждение Susser каузальных критериев занимает всего лишь краткие 22 страницы в оригинальном тексте [монографии 1973 г.], но это помогло активно обсуждать использование таких критериев, которые сохраняются до сегодняшнего дня, включая существенные уточнения у самого Susser”. “Выработка и расширение Susser этого списка за последующие годы [1977–1991] составляют самую подробную и продолжительную попытку разработать критерии причинности в области эпидемиологии” [107]<sup>22</sup>.

Указывалось также [107], что использование причинных критериев — только одна из пяти стратегий доказательности в эпидемиологических исследованиях, которые входили в монографию Susser M., 1973 [85]<sup>23</sup>.

Важным ряду авторов [107, 125] представляется то, что М. Susser попытался ввести иерархию критериев [87, 100, 101] и их взвешивание (раздел по иерархии и взвешиванию критериев запланировано представить в следующей публикации). Указывается на ‘scoring system’ [33, 125] и балльную систему подсчета очков [33, 107], но нами такие данные в соответствующих публикациях М. Susser [86–88, 99–101] не обнаружены. Иерархия заключается, возможно, в выстроенной последовательности критериев по приведенному выше списку.

Нам представляется, что значимость разработок М. Susser в плане причинных критериев пре-



увеличена, причем такой вывод был сделан только при подготовке настоящего сообщения, с интенсивным углублением в соответствующий материал, но не в обзорах [1–9] ранее. М. Susser, действительно, уделил много внимания попыткам превратить комплекс критериев из основы для суждения в некие правила, но выглядит все это не слишком жизненно. Априори ясный из “Временной зависимости” критерий “Направление” явно лишний, равно как и выделение в отдельный пункт первоначальной ассоциации. “Жизнеспособность” гипотезы при проверке исследованиями с иными дизайнами также не слишком практична, поскольку не ясно, как ее использовать на деле — сколько надо дизайнов и можно ли делать выводы при разночтении результатов. Про дедуктивный критерий “Прогностическая эффективность” уже было сказано выше, что эта, во многом направленная на факты из будущего, методология вряд ли применима в случаях, когда необходимо получить оперативный ответ для, к примеру, неотложных мероприятий в области здравоохранения и социальной эпидемиологии. В которой М. Susser, как отмечалось, рассматривается одним из основателей.

В результате нам не известно ни одной эпидемиологической работы, в которой “критерии Susser” использовались бы для доказательности. В то время как для “критериев Хилла” таких публикаций масса, и часть из них была проанализирована нами ранее [6, 8, 9]. С другой стороны, как указывалось, некоторые руководящие принципы М. Susser легли в основу особого комплекса причинных правил для экоэпидемиологии [115, 117, 118, 125] (и др.; подробно ниже).

#### УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ПОСТУЛАТЫ ДЛЯ ИНФЕКЦИОННЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ A.S. EVANS: 1976–1993

*Постулаты хотя и известны,  
но мало где опубликованы*

Если для В. MacMahon с сотрудниками и для М. Susser можно сказать, что их широкая популярность в плане критериев причинности вряд ли отвечает реальному вкладу, то для Alfred Spring Evans (1917–1996; США) это, на наш взгляд, скорее наоборот. Данный исследователь, авторитетный специалист по каузальности инфекционных патологий (включая вирусные формы рака и т.п.), разработал универсальные “постулаты” причинности инфекционных и хронических заболеваний вкуче<sup>24</sup>.

Нам известно три списка постулатов, и все — в чем-то разные, и все — под авторством A.S. Evans. Аналогично тому, что имеет место с древними летописями или сагами. Один список, полный (10 пунктов), включен в статью Evans A.S., 1976

[127], другой, укороченный (8 пунктов) — в статью Evans A.S., 1978 [128], а третий, по логике наиболее полный (снова 10 пунктов, но более развернутых), — в монографию Evans A.S., 1993 [129].

Несмотря на относительную известность как исследований A.S. Evans, так и его объединенных постулатов, даже упоминания о них отсутствуют в большинстве пособий по эпидемиологии. Среди цитированных здесь ранее — это [18, 35, 51, 65, 69, 114]. Есть отдельные упоминания про этого автора (чаще про его исторические обзоры по постулатам Генле–Коха [127, 128]) в немногих источниках [31, 82, 113, 120, 130, 131] (вновь приводятся только использованные выше ссылки). Но полный список, причем только в версии 1976 г. [127], нами был обнаружен лишь в словаре on-line по клинической эпидемиологии и доказательной медицине Gay J., 2005 [132], и только в одном из двух [121, 122] оксфордских словарей по эпидемиологии — под редакцией J. Last [121]. Последний словарь переведен на русский язык и, таким образом, перевод постулатов A.S. Evans может быть назван типа “синодальным” [121]<sup>25</sup>. Его цитирование обнаружено нами в российской статье по этиологии инфекционных заболеваний [133], но не в отечественных пособиях по эпидемиологии [65, 134, 135] (и др.). Есть список постулатов от 1976 г. и в Интернете, на околomedических сайтах.

Поскольку второй список из Evans A.S., 1978 [128] почему-то укороченный и как бы “по-памяти” (такое впечатление), то ниже представлены первая и последняя версии.

*Постулаты A.S. Evans от 1976 г. — только  
они и известны в иных источниках*

В переводе оксфордского словаря по эпидемиологии под редакцией J. Last; 2009 [121], со ссылкой на [127]:

1. Превалентность болезни должна быть значительно выше у лиц, подвергающихся действию гипотетической причины болезни, нежели у неэкспонированных контрольных лиц. [критерий “Ассоциация”.]

2. Экспозиция предполагаемой причиной болезни должна чаще встречаться среди больных, чем среди лиц, не страдающих болезнью, при условии, что остальные факторы риска равны. [Исследование “случай–контроль”.]

3. Инцидентность болезни должна быть значительно выше у лиц, подвергающихся действию предполагаемой причины, нежели у контрольных лиц, как показывают проспективные исследования. [Когортное исследование.]

4. Болезнь наступает после экспозиции предполагаемой причиной с нормальным или логнормальным распределением длительности инкуба-

ционных периодов. [Критерий “Временная зависимость”.]

5. Спектр реакций человека на воздействие должен соответствовать логичному биологическому градиенту — от легких до выраженных. [Критерий “Биологический градиент”.]

6. Измеримая реакция на экспозицию предполагаемой причиной должна быть наиболее вероятной у лиц, которые ранее такому воздействию не подвергались (например, антитела, раковые клетки), или она должна увеличиваться в размерах при повторном воздействии; такие реакции у лиц, не подвергавшихся воздействию, должны возникать редко. [Оригинальный критерий; отчасти включает “Биологическое правдоподобие” (суррогатные endpoints) и “Биологический градиент”.]

7. При экспериментальном воспроизведении у животных или людей болезнь должна чаще возникать у правильно экспонированных гипотетической причиной, чем у людей и животных, не экспонированных. Такое воздействие может быть умышленным у добровольцев, экспериментальным у животных или следствием изменения естественной экспозиции. [Критерии “Биологическое правдоподобие” и “Эксперимент”.]

8. Устранение или модификация предполагаемой причины должны уменьшить инцидентность болезни (например, аттенуация вируса, удаление смолы из сигарет).

9. Предотвращение или модификация реакции хозяина на экспозицию предполагаемой причиной должны сократить частоту болезни или устранить ее (например, вакцинация, прием гипохолестеринемических препаратов, специфический лимфоцитарный фактор передачи при раке). [Критерий “Эксперимент контрафактический”.]

10. Все закономерности и данные должны иметь биологический и эпидемиологический смысл. [Критерии “Биологическое правдоподобие” и “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями”.]<sup>26</sup>

Как видим, в списке к критериям A.B. Hill и M. Susser добавлены исследования сразу двух эпидемиологических дизайнов — “случай—контроль” и когортное. Такой расширенный подход, ясно, намного усилит доказательность причинности. Единственный вопрос — почему два названных стандартных типа исследований, которые могут проводиться, а могут и не проводиться (тем более вкупе), названы “постулатами” причинности.

*Постулаты A.S. Evans от 1993 г:  
‘Henle-Koch-Evans postulates’*

В 1993 г. A.S. Evans выполнил монографию под названием “Причинность и патология: хроноло-

гический вояж” [129]. В этой работе 76-летний автор провел в том числе исторический экскурс в развитие принципов установления каузальности, включая профессиональную медицину. Рассмотрены этапы формирования критериев причинности, отчасти до Хилла и, подробно, из его статьи 1965 г. [10]. Следует отметить, что, ранее, ни в одной своей публикации по причинности, A.S. Evans не называл A.B. Hill (в отличие от M. Susser) [127, 128]. Нами предполагалось, что упоминание A.B. Hill только в монографии 1993 г., возможно, объясняется тем, что это посмертно (A.B. Hill умер в 1991 г.) [2]. Во всяком случае, выполнивший обзор монографии 1993 г. [129] M.E. Wegman выразил явное удовлетворение тем, что “Evans подробно цитирует великого биостатистика сэра Austin Bradford Hill” [136]. Видимо, подразумевалось “наконец-то”.

Монографии Evans A.S., 1993 [129] нет в свободном доступе, но частичное отображение ее в Google-book позволило реконструировать нужный материал. Нам не известны источники, которые его цитируют или воспроизводят.

Сам A.S. Evans, представив в монографии 1993 г. [129] свои постулаты (и уточнив, что он тоже разрабатывал их, “не зная публикации Hill A.B., 1965 [10]”), указывает, что это не он, а юрист Bert Black и эпидемиолог David Lilienfeld “предложили другой набор руководящих принципов, которые необходимо выполнить для получения эпидемиологических доказательств в судебных процессах, связанных с правонарушениями в области токсикологии”. “Они называют эти принципы постулатами “Генле—Коха—Эванса” (‘Henle-Koch-Evans’), которые представляют то, что я с иронией (tongue-in-cheek) назвал “Унифицированной концепцией причинно-следственной связи” (Evans, 1976)” [129]<sup>27</sup>.

Почему 76-летний A.S. Evans вдруг начал с иронией (иные переводы конструкции — “лукаво” и “насмешливо”) отзываться о своих постулатах 1976–1978 гг.? Вероятно, потому, что с 1976 г. по 1993 г. они так и не были широко внедрены в причинную практику медицины. Например, в переиздании “Основ эпидемиологии” A.M. Lilienfeld от 2015 г. [137] сказано следующее: “В 1976 г. Evans синтезировал структуру, применимую как к инфекционным, так и к неинфекционным патологиям — единую концепцию причинно-следственной связи. Однако эпидемиологи не приняли (adopt) эту концепцию”.

Исходная публикация Black B., Lilienfeld D., 1984 [138] с постулатами, опубликованная в юридическом журнале Нью-Йорка, нашлась, и там действительно есть 10 пунктов “Генле—Коха—Эванса”, но они опять не совпадают с теми, которые выданы за них в монографии A.S. Evans, 1993 [129]. Более всего пункты из [138] похожи на по-

ложения из Evans A.S., 1976 [127], но слова частично иные. Это уже четвертый список “Постулатов Эванса”.

Остается только привести ниже материал, представленный самим A.S. Evans в монографии 1993 г. [129].

Итак, “Постулаты причинной обусловленности профессиональных заболеваний” из Evans A.S., 1993 [129], где указано, что материал взят “из Evans A.S., 1986” (ссылка нами не обнаружена); “с разрешения”:

“1. Распространенность заболевания должна быть выше у тех, кто подвергается предполагаемым причинам на рабочем месте, чем у тех, кто не подвергался такому воздействию либо в тех же условиях, либо в других аналогичных условиях; если возможно, это должно быть показано в согласованных (matched) контролях. [Критерий “Ассоциация” и исследование “случай—контроль”].

2. Для воздействия предполагаемой причины должно быть четко продемонстрировано на исторических и/или лабораторных данных, что оно встречается чаще у людей с заболеванием, чем у тех, у кого нет патологии, когда все другие факторы остаются постоянными и с большой вероятностью, что они не вызывают болезнь. [Исследование “случай—контроль”].

3. Риск развития патологии должен увеличиваться с увеличением продолжительности и интенсивности воздействия предполагаемой причины. [Критерий “Биологический градиент”].

4. В проспективных исследованиях должно быть показано, что заболеваемость выше у тех, кто был подвержен предполагаемой причине, чем у тех, кто не подвергался такому воздействию. [Когортное исследование.]

5. Временная зависимость: заболевание должно следовать за воздействием предполагаемой причины на рабочем месте, и до начала работы на рабочем месте должны отсутствовать как воздействие, так и заболевание. [Критерий “Временная зависимость”].

6. Следует исключить другие причины того же заболевания за пределами рабочего места или, если они есть, оценить риск, связанный с каждым воздействием. [Поиск вмешивающихся факторов (confounder); отчасти — критерий “Специфичность”].

7. Должно быть показано объективными доказательствами, что биологический градиент ответа на предполагаемую причину проявляется регулярно, или же увеличивается после воздействия предполагаемых причин. [Критерий “Биологический градиент”].

8. Устранение или изменение предполагаемой причины, либо ее передачи, или защита работни-

ка от нее, должны уменьшить заболеваемость. [Критерий “Эксперимент контрафактический”].

9. По возможности следует продемонстрировать экспериментальное воспроизведение болезни у восприимчивых животных или людей, случайно или намеренно подвергшихся воздействию предполагаемой причины. [Критерии “Биологическое правдоподобие”, “Эксперимент” и “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями”].

10. Связь между причиной и следствием должна быть показана в нескольких исследованиях, иметь биологический и эпидемиологический смысл и соответствовать естественному течению болезни”. [Критерий “Постоянство ассоциации”; критерии “Биологическое правдоподобие”, “Эксперимент” и “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями”].<sup>28</sup>

Все-таки приведенный список представляется несколько громоздким и, местами, чрезмерным в плане повторов для практического применения. С другой стороны, универсальность критериев для всех патологий делает их уникальными.

*Руководящие принципы A.S. Evans и N.E. Mueller: причинность рака вирусной этиологии*

В работе 1990 г. указанных авторов приведены следующие ‘guidelines’ по отнесению вируса к предполагаемой причине рака [139]<sup>29</sup>:

Эпидемиологические принципы.

1. Географическое распространение инфекции, вызванной вирусом, должно быть таким же, как и у опухоли, с которой она связана, с поправкой на временной период инфекции и присутствие кофакторов, которые, как известно, играют важную роль в развитии опухоли. [“Ассоциация”].

2. Наличие вирусного маркера (высокие титры антител или антигенемия) должно быть выше в случаях, чем в соответствующих контрольных группах при тех же географических условиях, как показано в исследованиях “случай—контроль”. [Исследование “Случай—контроль”].

3. Вирусный маркер должен предшествовать опухоли, и у людей с маркером должна наблюдаться значительно более высокая частота опухоли, чем у людей без него. [“Временная зависимость” и “Специфичность”].

4. Предотвращение заражения вирусом (вакцинация) или контроль за реакцией хозяина на него (например, отсрочка времени инфицирования) должны снизить частоту возникновения опухоли. [“Эксперимент контрафактический”].

Вирусологические принципы.

1. Вирус должен быть способен трансформировать клетки человека *in vitro* в злокачественные.

**Таблица 1.** Руководство к доказательству: преступность и причинность [128] (аутентично – в пособии [130])  
**Table 1.** Rules of evidence: criminality and causality [128] (authentically presented in textbook [130])

| № п/п | Увечье или убийство и уголовное право                                                                                                                                | Заболеваемость, смертность и причинно-следственная связь                                                                                                                              |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Criminal present at the scene of the crime.<br>Преступник присутствует на месте преступления                                                                         | Agent present in lesion of the disease.<br>Агент присутствует в очаге болезни                                                                                                         |
| 2     | Premeditation.<br>Преднамеренность                                                                                                                                   | Causal events precede onset of disease.<br>Причинные события предшествуют возникновению болезни                                                                                       |
| 3     | Accessories involved in the crime.<br>Аксессуары, причастные к преступлению                                                                                          | Co-factors and/or multiple causality involved.<br>Включены сопутствующие факторы и/или множественная причинность                                                                      |
| 4     | Severity or death related to state of victim.<br>Тяжесть или смерть в зависимости от состояния жертвы                                                                | Susceptibility and host response determine severity.<br>Восприимчивость и реакция хозяина определяют степень тяжести                                                                  |
| 5     | Motivation – the crime must make sense in terms of gain to the criminal.<br>Мотивация – преступление должно иметь смысл с позиции выгоды преступника                 | The role of the agent in the disease must make biologic and common sense.<br>Роль агента в заболевании должна иметь биологический и здравый смыслы                                    |
| 6     | No other suspect could have committed the crime in the circumstances given.<br>Никакой другой подозреваемый не мог совершить преступление при данных обстоятельствах | No other agent could have caused the disease under.<br>Никакой другой агент не мог вызвать заболевание                                                                                |
| 7     | The proof of the guilt must be established beyond a reasonable doubt.<br>Доказательства вины должны быть доказаны вне разумных сомнений                              | The proof of causation must be established beyond reasonable doubt or role of chance.<br>Доказательство причинной связи должно быть установлено вне разумных сомнений или случайности |

[“Биологическое правдоподобие”, “Согласованность”].]

2. Вирусный геном или ДНК должны быть продемонстрированы в опухолевых клетках, а не в нормальных клетках. [“Ассоциация”].]

3. Вирус должен быть способен индуцировать опухоль у восприимчивого экспериментального животного, и нейтрализация вируса перед инъекцией должна предотвратить развитие опухоли. [“Биологическое правдоподобие”, “Эксперимент контрафактический”].]

Как видим, приведенные руководящие принципы охватывают пять критериев Хилла, критерий М. Susser “Ассоциация” и, как было также с предыдущим списком, вновь обязательное эпидемиологическое исследование – “случай–контроль”. Данный комплекс (а также критерии Хилла) используется МАИР (IARC) и Национальным институтом рака США [140].

*Аналогии A.S. Evans и D.L. Katz с соавторами:  
критерии причинности в криминалистике  
и эпидемиологии*

Эти построения были сформулированы в работе Evans A.S., 1978 [128] и аутентично воспроиз-

ведены в пособии по эпидемиологии Friis R.H., Sellers T.A., 2014 [130].

Как сказано в [128], “иной взгляд на причинно-следственную связь агента с патологией может быть сформулирован в юридических терминах”. И – представлен сравнительный материал (табл. 1).

Есть сходные мысли и в пособии по эпидемиологии Katz D.L. et al., 2014 [141], вероятно, независимо, без ссылок (табл. 2). Хотя первое издание этого пособия датируется 1996 г., т.е. его авторы могли быть знакомы с конструкциями из Evans A.S., 1978 [128].

И табл. 1, и табл. 2 (особенно вторая) производят беллетристическое впечатление. Но, как видим, такие вопросы и аналогии затрагиваются в весьма серьезных источниках.

Результаты эпидемиологических исследований нередко используются в судебных заседаниях [142–149]. Отчасти эти вопросы рассматривались нами ранее: правило Дауберта для величины относительного риска (RR) более двух [3, 8]. Трудность, однако, в том, что эпидемиологические риски касаются групп и популяций, а не индивидуума [35, 65, 81, 82, 114, 116, 119, 121, 122, 131, 137, 141] (см. также в [9]).

**Таблица 2.** Аналогия между этапами расследования убийства и эпидемиологическим исследованием (составлено по данным из [141])**Table 2.** Analogy between the stages of a murder investigation and an epidemiological investigation (compiled from data from [141])

| № п/п | Расследование убийства                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Эпидемиологическое исследование                                                                                                          |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Географическая и временная связь между убийцей и жертвой, т.е. определение, что оба находились в одном месте в одно и то же время, или что убийца находился в месте, откуда он мог стать причиной убийства                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Критерий “Ассоциация”: выявление статистически значимой связи между предполагаемым фактором риска (или защитным фактором) и заболеванием |
| 2     | Убийца должен был находиться в присутствии жертвы непосредственно перед ее смертью (если не использовались какие-либо дистанционные методы). Если невиновный человек наткнулся на место преступления сразу после того, как убийство произошло, и его обнаружили возле тела, то задача защитника — показать, что обвиняемый появился после убийства, и что кто-то еще присутствовал во время убийства                                                                                                                                               | Критерий “Временная зависимость”                                                                                                         |
| 3     | Обвиняемому может быть вынесен вердикт “невиновен” (т.е. “не доказано вне разумных сомнений”), если его адвокат показал, что существуют другие возможные сценарии, объясняющие то, что произошло, и что один из них по крайней мере так же вероятен, как и сценарий, в котором фигурирует ответчик. Доказательства того, что другое лицо находилось на месте преступления и имело мотив для убийства, такой же или более сильный, чем мотив обвиняемого, могут вызвать достаточные сомнения в виновности обвиняемого, чтобы привести к оправданию. | Альтернативные объяснения                                                                                                                |

В первом (2002) и третьем (2016) изданиях пособия по эпидемиологии R.S. Bhopal [131] (второго мы не имеем) есть рассуждения по этому поводу, с цитатой, приписанные какой-то работе Evans A.S., 1978, причем для цитаты указана даже страница. Это, однако, не рассмотренная выше публикация Evans A.S., 1978 [128] (не совпадает ни материал, ни номера страниц), хотя в обоих изданиях указанного пособия R.S. Bhopal [131] единственная подобная ссылка — как раз [128]. В связи с данной растиражированной на десятилетия ошибкой в источнике, нам придется поверить R.S. Bhopal, что представленный ниже материал — действительно A.S. Evans от 1978 г. (через PubMed или по цитате через Google такая статья не обнаружена).

Сказано так [131]:

“Эпидемиологические данные трудно (а может — и невозможно) использовать в юридических делах о физических лицах. Процитируем Evans, обсуждавшего этот вопрос в США: “Правовые требования связаны с риском для личности истца, и является ли преобладание доказательств подтверждением заключения о том, что данное “более вероятное” воздействие привело к этой болезни или травме у данного лица” (1978, с. 194).

Evans утверждает, что для юридического подтверждения требуется более высокий порядок до-

казательности и специфичности сравнительно с эпидемиологическим доказательством; делается вывод о том, что эпидемиологические данные часто неприменимы в подобном контексте. Эпидемиология — это наука, основанная на исследованиях групп, и она не может быть непосредственно применима к отдельным людям, что является неотъемлемым ограничением. Точно так же фактор, для которого на основе дисциплины, имеющей дело с отдельным человеком (например, токсикологии или патологии) показано, что он вызывает болезнь у индивидуума, не может быть очевидным как вредный фактор для популяции. Последнее потому, что вредные эффекты могут быть сбалансированы полезными<sup>30</sup>. Это — неотъемлемое ограничение научной дисциплины об индивидууме. Проблема заключается не в самой эпидемиологии, а в том, кто применяет эпидемиологию в подобных условиях. Законодательство также экстраполирует данные о популяции на человека. Стандарт доказательности в эпидемиологии не имеет более низкого порядка, чем в юриспруденции, но он имеет другой порядок и служит другой цели. Проблема в том, что часто наилучшее, что мы можем предложить человеку — это средний риск, полученный из исследования групп, подобных этому человеку” (конец цитаты)<sup>31</sup>.

Казалось бы — все сказано и выхода нет. Но и здесь мы (как было с опытами на животных [9]) имеем пример, когда критерии причинности Хилла дотянулись туда, куда, по логике, они не могут дотянуться. С популяции — *на индивидуума*: эпидемиологические правила каузальности в том числе для конкретного человека.

#### КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ ЭФФЕКТОВ ОТ ОТДЕЛЬНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДО ОТДЕЛЬНОГО ИНДИВИДУУМА P. COLE: 1997

Philip Cole (имя — с одним ‘I’, что важно, ибо много тезок) — исследователь из США; по крайней мере в 1991 г. — Department of Epidemiology, School of Public Health and Comprehensive Cancer Center, University of Alabama at Birmingham [150]. По крайней мере с 1997 г. — профессор эпидемиологии в указанном подразделении [151]. Никаких других сведений об этом авторе нигде не находится; через Интернет выявляется ряд полных тезок в области биохимии и пр., несопоставимых по возрасту. Единственные обнаруженные данные за 2020 г. — с сайта указанной School of Public Health, согласно которым в марте этого года Philip Cole являлся почетным профессором [152]. Тот ли это P. Cole в 2020 г., узнать не получается. На видео пророческого выступления данного автора на конференции от 1996 г. ему минимум лет 60 [153]<sup>32</sup>.

Сфера исследований и деятельности P. Cole — применение эпидемиологических данных (экспертиза) в социологии и юриспруденции [142, 150, 151], в связи с чем заключение об индивидуальной причинности эффекта, об индивидуальном риске, приобретает особое значение. Именно в данном плане рядом авторов [160–163] цитируется концептуальная, важная публикация Cole P., 1997 [142] под названием “Причинность в эпидемиологии: политика в области здравоохранения и законодательства”. Эта статья оказалась нам недоступной, но материал по критериям причинности из нее, вновь, полностью реконструировался из иных публикаций, хотя и единичных [62, 164, 165]. В некоторых других источниках имелись ссылки на работу [142] применительно к критериям причинности [166, 167].

Разные уровни доказательности, вплоть до индивидуального, разработанные в Cole P., 1997 [142], исчерпывающе приведены в двух публикациях Laggiou P. et al., 2005; 2008 [62, 164], из которых вторая — глава в пособии по эпидемиологии канцерогенеза. Прописи (“списки”) опять почти одинаковые, но отличаются в отдельных деталях. Ниже, в незначительной нашей редакции при переводе, приведены последние данные, за 2008 г. [164], которые, по признакам, наиболее полны.

Краткая суть из [62, 164] следующая. Указано, что критерии причинно-следственной связи могут использоваться, явно или неявно, при оценке результатов *отдельного* (единичного) эпидемиологического популяционного исследования, хотя в этом случае сделать твердый вывод практически невозможно. В подходе, представленном в Cole P., 1997 [142], эта ситуация обозначается как *уровень отдельного исследования*, или уровень I.

Но чаще критерии причинности используются для оценки доказательств, собранных в результате нескольких эпидемиологических исследований и других форм медико-биологических изысканий, включая эксперименты. На этом этапе процесс анализа является индуктивным, переходя от частного (specifics) к обобщению (*уровень нескольких исследований*, или уровень II). [Мы называли его *уровнем комплексных исследований*, что точнее.]

Наконец, когда причинно-следственная связь установлена на уровне II, тогда и только тогда можно рассматривать причину патологии у конкретного человека (*персональный уровень* (specific person level), или уровень III). На этом уровне анализ процесса является дедуктивным, переходя от общей концепции причинно-следственной связи к изучению того, что могло вызвать патологию [или следствие] у конкретного человека.

#### *Критерии причинности, используемые на уровне отдельного исследования (уровень I) [62, 164]*

Причинно-следственная связь никогда не может быть выведена на основе единственного эпидемиологического исследования, но вероятность того, что наблюдаемая связь является причинной, повышается, если соблюдены некоторые из следующих критериев:

- 1) минимальный вклад вмешивающихся факторов (confounding);
- 2) минимальный вклад смещения (bias);
- 3) ограничение случайных вариаций;
- 4) относительно сильная ассоциация;
- 5) монотонная связь “воздействие — заболевание”, иначе называемая ассоциацией “воздействие — реакция” или “доза—реакция” [т.е. зависимость “доза—эффект”];
- 6) внутреннее постоянство [ассоциации] (consistency), примером которой является сходство моделей “воздействие — реакция” среди различных подгрупп исследуемых;
- 7) совместимость временной последовательности воздействия и исхода с известной или предполагаемой латентностью заболевания;
- 8) биологическое правдоподобие, т.е. причинная связь между воздействием и заболеванием должна быть, как минимум, биологически воз-

можной (не может противоречить физической теории или биологическим принципам).

Таким образом, на уровне I мы видим использование критериев “Ассоциация”, “Сила связи”, “Постоянство ассоциации”, “Временная зависимость”, “Биологическое правдоподобие”, “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями” и “Биологический градиент”. Итого шесть критериев Хилла из девяти и один критерий М. Susser. Важным представляется использование критерия “Постоянство ассоциации” на уровне единственного исследования после стратификации группы. В данном случае имеется перекликанье с упомянутыми выше (см. прим. 5) двумя первыми “географическими” критериями из MacMahon B. et al., 1960 [53] — наличие/не наличие эффекта у разных этнических и профессиональных групп, социальных классов, полов и пр.

Пропись Р. Cole для первого уровня дает исследователю инструкцию, как распорядиться результатами даже единственного исследования, чтобы сделать их наиболее убедительными.

*Критерии причинности, используемые на уровне комплексных исследований (уровень II) [62, 164]*

Установление этиологической роли конкретно воздействия при возникновении заболевания в идеале требует эпидемиологических данных, соответствующих и воспроизводимых экспериментов на животных и опытов на молекулярно-клеточном уровне. Иногда преднамеренное или непреднамеренное изменение, либо естественный эксперимент, значительно облегчают этиологический вывод: это происходит, например, когда профессиональная группа подвергается воздействию высоких уровней агента, редко встречающихся в других условиях<sup>33</sup>, или, напротив, когда религиозная группа избегает воздействия, которое обычно широко распространено, или же вводится вакцина, которая создает коллективный иммунитет против определенного фактора.

Однако указанные эксперименты, подходы и наблюдения редко выполняются все, вкуче. Вместо этого следует руководствоваться наилучшими доступными медико-биологическими данными, чтобы правильно интерпретировать результаты нескольких эпидемиологических исследований. Здесь необходимо учитывать следующие критерии:

1) постоянство (consistency) ассоциации, т.е. схожесть (отсутствие гетерогенности) результатов, полученных разными авторами с использованием разных дизайнов исследований в разных популяциях;

2) неопровержимые (overwhelming) медико-биологические доказательства [“Биологическое правдоподобие”] слабых ассоциаций, тогда как

для сильных ассоциаций опора на мощные доказательства менее важна;

3) совместимость (compatibility) моделей “воздействие — реакция” в различных исследованиях, изучающих эту зависимость при различных диапазонах экспозиции;

4) согласованность (coherence), которая требует, чтобы результаты эпидемиологических исследований были совместимы с экологическими закономерностями и временными тенденциями. Такими, например, как увеличение заболеваемости раком легкого с течением времени после увеличения потребления табачных изделий населением;

5) специфичность (specificity), которая существует, когда один тип патологии последовательно связан с одним типом воздействия, а не с несколькими воздействиями, обуславливающими эту патологию, и не тогда, когда один тип воздействия связан с несколькими патологиями;

6) биологическую аналогию (analogy), которая возникает, когда показано, что подобное воздействие вызывает аналогичное заболевание у другого вида или другую форму того же заболевания у людей. Например, продемонстрировано, что вирусы вызывают лейкоз у нескольких видов животных и, по крайней мере, одну редкую форму лейкоза у людей.

Отмечается, что ни один из этих критериев нельзя рассматривать как абсолютно необходимый для причинного вывода (*sine qua non*). Но доказательства причинно-следственной связи усиливаются, когда выполняется большинство из них [62, 164].

На втором уровне, таким образом, используются почти все критерии Хилла. Пропущены только два: “Сила связи” и “Временная зависимость”, которые должны были анализироваться на уровне I по каждому отдельному исследованию.

*Критерии причинности, используемые на персональном уровне конкретного человека (уровень III) [62, 164]*

Причинно-следственная связь может быть установлена окончательно: между конкретным воздействием как сущностью (entity), и конкретным заболеванием как сущностью. Напротив, невозможно окончательно установить таковую связь между воздействием и конкретным заболеванием *данного человека*, например, между курением у пациента и раком легкого. Однако можно дедуктивно сделать вывод о том, что заболевание конкретного человека, *скорее всего*, было вызвано указанным воздействием.

Чтобы сделать этот вывод, должны быть выполнены *все* следующие критерии [142]:

1. Данное воздействие как сущность должно быть установленной причиной рассматриваемого заболевания как сущности (уровень II).

2. Соответствующее воздействие на конкретного человека должно иметь свойства, сопоставимые (с точки зрения интенсивности, продолжительности, связанной латентности и т.д.) с теми, которые, как было доказано, вызывают рассматриваемое заболевание.

3. Заболевание у указанного человека должно быть идентично или находиться в пределах симптоматологического спектра болезни, которая, как сущность, этиологически связана с воздействием.

4. Пациент не должен иметь контакта с другой установленной или вероятной причиной интересующего заболевания. Если пациент подвергся воздействию как рассматриваемого фактора (например, курения), так и другого причинного агента (например, асбеста), то индивидуальная атрибутивность становится функцией нескольких RR, все из которых оценены сравнительно с не подвергавшимися воздействиям:

а) RR для тех, кто подвергся только рассматриваемому воздействию;

б) RR для тех, кто подвергся только воздействию другого причинного фактора (факторов);

в) RR для тех, кто подвергся комбинации этих воздействий.

5) RR должен быть достаточно высоким (например, 2 или более).

Последний критерий проистекает из того факта, что RR включает базовый компонент, равный "1", который характеризует неэкспонированных, плюс еще один компонент, который применяется только к подвергшимся воздействию. Когда  $RR > 1$ , но  $< 2$ , то человек, который подвергся воздействию, и у которого развилось заболевание, более вероятно заболел по причинам, не полностью связанным с воздействием. Например, если у курящего 55-летнего мужчины риск первого сердечного приступа в следующие пять лет составляет 6%, а у некурящих человека того же возраста — 4% ( $RR = 1.5$ ), то только 33% риска у курильщика (т.е. 1/3 от общего числа в 6%) можно отнести к его курению. Но когда  $RR > 2$ , то конкретный человек, который подвергся воздействию и приобрел рассматриваемую патологию, более вероятно заболел от воздействия, чем от иных причин [62, 164].

Построения с величиной RR, на которых основано также "правило Дауберта" в судах США, подробнее рассматривалось нами ранее [3, 8].

На наш взгляд, не слишком известное и цитируемое руководство Cole P., 1997 [142] имеет большую важность для различных экспертных советов, устанавливающих причинную связь между профессиональными воздействиями и патологиями. Все разложено по пунктам. В отечественной

литературе имя Р. Cole (эпидемиолога) нам не встретилось, равно как в большинстве западных пособий по эпидемиологии и в двух упоминавшихся оксфордских словарях по этой дисциплине [121, 122].

Итак, повторим, что вездесущие критерии Хилла смогли дотянуться даже до уровня конкретного индивидуума.

### ПРИНЦИПЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРИЧИННОСТИ В МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ: R.E. GOTS (1986)

Рассмотрение этих принципов [169], в принципе, было бы уместнее вести в предыдущем подразделе с аналогичными построениями Р. Cole из эпидемиологии. Кроме того, формальная хронология изложения требует, чтобы работа Gots R.E., 1986 [169] шла перед Cole P., 1997 [142]. Но, вновь, единичность и исключительность руководящих принципов установления вероятностной причинности *для индивидуума* персонально (медицина, экспертные советы, судебная практика) сделали целесообразным выделить отдельный подраздел. При этом построения R.E. Gots все же уступают построениям Р. Cole.

В публикации Gots R.E., 1986 [169] рассматриваются вопросы причинности в медицине для использования в практике судебной экспертизы. Указывается на нередкую абсурдность продекларированных связей химический агент — патология (рак и пр.). Отмечается, что "для подтверждения мнения присяжных требуется очень мало необоснованных показаний врача, несмотря на отсутствие какой-либо научной состоятельности его убеждения" [169]<sup>34</sup>. В связи с этим автор перечисляет следующие "надлежащие принципы методологии причинного анализа" ("The proper principles of the methodology of causation analysis") для индивидуума, которые во многом аналогичны и критериям A.B. Hill, и критериям M. Susser. Итак [169]:

"Может ли рассматриваемый агент вызвать заболевание [у индивидуума]?"

1) Имеются ли существенные и соответствующие данные для животных? [Критерий "Биологическое правдоподобие".]

2) Имеются ли свидетельства для человека, особенно эпидемиологическая поддержка? [Отчасти критерий "Ассоциация".]

Вызвала ли данная причина данный случай?

1) Были ли должным образом рассмотрены и исключены другие причины? [Критерий "Отсутствие альтернативных объяснений" ('Lack of alternative explanations'), который рассмотрен далее.]

2) Подтверждено ли воздействие?



3) Было ли воздействие достаточным по продолжительности и концентрации? [Критерий “Сила связи”].]

4) Была ли клиническая картина соответствующей? [По Хиллу [10]: критерий “Согласованность с известными фактами из природной истории и биологии заболевания”].]

5) Соответствует ли морфологический образец? [По Хиллу [10]: критерий “Согласованность с известными фактами из природной истории и биологии заболевания”].]

6) Существуют ли временные отношения? [Критерий “Временная зависимость” в философском плане.].]

7) Соответствует ли латентный период заболевания? [Критерий “Временная зависимость” в эпидемиологическом плане.].]<sup>35</sup>.

В работе [169] не упоминаются ни A.B. Hill, ни M. Susser, но есть ссылка на постулаты для инфекционных заболеваний Генле–Коха (см. в [2]) и на изложенные выше постулаты причинности для всех патологий от A.S. Evans [127]. И видно, что в списке R.E. Gots [169] подразумеваются четыре критерия Хилла.

Исследование Gots R.E., 1986 [169] включено в объемную историческую сводку данных on-line от USEPA по персоналиям, разрабатывавшим правила причинности в эпидемиологии, токсикологии и экологии [170] (часть этой сводки представлена также в монографии по причинности в экологии [33]).

#### КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ “ОТ К. POPPER” И ПОМОЩЬ МЕТА-АНАЛИЗА: D.L. WEED (1985–2008)

Постоянно цитируемый нами почти во всех предыдущих сообщениях и обзорах на тему [1–3, 5–9], эпидемиолог и эксперт в области причинности эффектов в разных сферах, Douglas L. Weed, является нашим современником (последние публикации в PubMed датированы 2018 г.)<sup>36</sup>.

Первая статья D.L. Weed, зарегистрированная в PubMed, появилась в 1983 г., и она посвящена этике в превентивной медицине, но вскоре этот автор глубоко вошел в проблемы причинности в эпидемиологии, причем в 1980-е гг., скажем так, плотно увлекся “эпидемиологией К. Popper” (1985–1988 гг.) [36, 37, 173–175], редкие отголоски чего имели место в его работах 1997 г. [39] и даже 2008 г. [176]. Но, как расценивалось нами ранее [9], первоначально модная, безусловно верная в аспекте философии доказательности, но виртуальная и надуманная на практике, ‘Popperian Epidemiology’ в 2000–2010-х гг. все же сошла почти на нет. Во всяком случае, во множестве объемных пособий по эпидемиологии этому вопросу уделя-

ются считанные строчки со все теми же ссылками 1970–1980-х гг. [9].

Суть ‘Popperian Epidemiology’ уже нами приводилась [9]: главное, перед началом обсервационного исследования иметь исходную гипотезу, которую следует опровергнуть-сфальсифицировать, либо нет. Если нет, то надо найти такой новый подход, чтобы, опять же, эту гипотезу опровергнуть-сфальсифицировать, либо выдвинуть новую гипотезу, которую тоже нужно опровергнуть-сфальсифицировать, и т.д. А подтверждать — нельзя, ибо будет ненаучно и неистинно (см., например, в сборнике материалов симпозиума 1988 г. по ‘Popper – non Popper Epidemiology’ [177])<sup>37</sup>.

Преимущественно индуктивные критерии Хилла не поддерживают подходы К. Popper (только “Временная зависимость” однозначно дедуктивна [36]), и, потому, во второй половине 1980-х гг. для D.L. Weed эпидемиология представлялась “пренебрегающей дедуктивной логикой”, которая, логика, “является центральным элементом всего научного прогресса”, а также: “индукция — это логика, основание которой шатко; следовательно, это слабая логика для науки” [37]. Попутно отрицались взгляды индуктивистов, утверждающих, что *вероятность истинности* теории возрастает *по мере накопления доказательств в ее пользу*, и что наука заинтересована не в опровержении имеющихся гипотез (добавим: непонятно как появившихся в головах, согласно К. Popper), а в создании новых [178]<sup>38</sup>.

В 1988 г. D.L. Weed вывел из своих построений два дополнительных критерия, являющихся “альтернативой К. Popper критериям Хилла” [36, 175]: “Предсказуемость” и “Тестируемость”.

“Предсказуемость” (‘Predictability’) означает, что, как только была предложена причинная гипотеза, можно вывести из нее определенные предсказания при подготовке к сравнению их с эмпирическими наблюдениями. Этот критерий не зависит от конкретной формы причинной гипотезы, и базовая методология всегда будет одинаковой: следует выдвинуть гипотезу и сделать из нее предсказания. Однако одного этого критерия недостаточно, поскольку необходимо, чтобы гипотезы поддавались проверке. Стратегией улучшения проверяемости гипотезы является повышение точности ее предсказаний [36].

Заметим, что это предложение D.L. Weed повторяет рассмотренный выше критерий M. Susser “Прогностическая эффективность” (‘Predictive performance’) [87, 88, 100, 102].

“Тестируемость” (‘Testability’) заключается в том, что более точные предсказания показывают не только то, какие наблюдения совместимы с гипотезой, но также какие наблюдения несовместимы

мы с ней, т. е. какие наблюдения проверяют гипотезу [36].

D.L. Weed отмечает, что за исключением “Аналогии”, все критерии Хилла подпадают под два критерия “от К. Popper”, предложенных выше (Аналогия” же – это способ придумать гипотезу) [36]. “Критерии предсказуемости и тестируемости лучше объясняют и корректируют предметы (things). Поэтому они представляют прогресс в методологических знаниях” [175].

Однако сам автор чувствовал некоторую искусственность своих построений при приложениях к практике оценки причинности эффекта для последующего реагирования. (“Делают ли критерии предсказуемости и тестируемости нашу жизнь более сложной? На мой взгляд, ответ и да, и нет”.) [175].

Несмотря на попытки D.L. Weed в очень многих словах защитить практичность приведенных критериев и их применимость [36, 174, 175], очевидно, что в эпидемиологии их использование и распространение оказались под вопросом. И мы более не нашли в дальнейших работах этого исследователя, посвященных причинности эффектов, критериев “Предсказуемость” и “Тестируемость”, за исключением краткого упоминания в статье 2008 г. [176].

Но D.L. Weed не останавливал и не останавливает до настоящего времени [46] свои исследования по развитию и улучшению комплекса критериев Хилла, придавая им, судя по всему, большое значение. Последнее важно, учитывая авторитет этого автора в практике каузальных установлений не только в эпидемиологии, но и в онкологии, в социологии, юриспруденции и пр. (см. прим. 33). В 2000 г. D.L. Weed предложил добавить к критериям Хилла мета-анализ и систематический обзор [41], а затем была опубликована его работа по перспективам *применения мета-анализа* для усиления доказательности того или иного критерия [42]. Автор [42] последовательно перебирает все критерии Хилла.

Для “Силы связи” (“Strength of association”) функция мета-анализа тривиальна: он дает как бы наиболее близкую к истине объединяющую оценку риска для ряда исследований. При этом D.L. Weed вновь подтверждает, что причинность ассоциации уместно рассматривать только для RR от 2.0 и выше [42], каковы построения подробно были рассмотрены нами ранее [3, 8].

Для “Постоянства ассоциации” (“Consistency”) воспроизводимость эффекта обычно оценивается (в разных условиях, разными авторами, при разных дизайнах и т.п.; см. в [8]) с помощью подсчета процента исследований с положительными и отрицательными результатами, согласно простому большинству или превышению некоего порога эффекта. Таким образом, результат может

зависеть от выбранного принципа оценки. Мета-анализ, с другой стороны, имеет стандартизованную методологию и устоявшиеся модели объединяющей оценки в зависимости от степени гетерогенности выборки [179].

Для “Биологического правдоподобия” (“Biological plausibility”), которое связано с разными экспериментальными и обсервационными подтверждениями на всех уровнях биологической организации [6, 9], D.L. Weed находит тривиальную функцию мета-анализа в том, что он помогает для ряда однородных исследований получить наилучшую объединяющую оценку. Автору “представляется маловероятным, что мета-анализ в его нынешней количественной форме будет полезен для обобщения различных видов исследований на разных уровнях биологического знания” [42]. Но здесь забывается о таком подходе, как “Байесовский мета-анализ”, основанный на интеграции данных из различных дисциплин [180, 181] (см. также в наших обзорах [6, 9]).

Критерий “Биологический градиент” (“Biological gradient”), т.е. зависимость “доза–эффект”, напрямую может быть связан с мета-анализом, объединяющим различные исследования с разными уровнями экспозиции [42]. Так, существует специальный подход – мета-анализ для дозовых зависимостей [35, 119, 182, 183].

Для остальных критериев в [42] не находится изобретательского потенциала автора, чтобы применить к ним мета-анализ.

#### КРИТЕРИЙ “ПОСЛЕДСТВИЕ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ”: J. OLSEN И U.J. JENSEN, 2019 Г.

В недавнем датском обзоре Jorn Olsen и Uffe Juul Jensen [184], по-видимому авторитетных эпидемиолога [51, 55] и философа науки из Орхуса (см. в Интернете), разбираются критерии Хилла. Идут рассуждения о том, что некоторые пункты устарели и их надо пересматривать, однако какие именно – указаний нет, и получается как у классиков: “Но адреса почему-то не оставил”. В работе [184] в очередной раз встречается философская несуразность рассмотрения в рамках обсервационных критериев рандомизированных контролируемых испытаний, т.е. того, что является последним доказательством эффекта и никаких критериев не требует (подробно обсуждалось нами в [9]).

Наконец, предлагается как бы социальный критерий “Последствие” (или “Следствие” – ‘Sequence’). Сказано, что “действия в соответствии с критериями не всегда гарантируют, что полученные следствия будут приняты (“в реальной жизни”) как соответствующие (правильные, справедливые и т.д.)”. И что надо учитывать последствия

решения, если общество и его институты будут или же не будут действовать на его основе [184].

Среди попыток объяснить, что же имеется в виду (хотя и так ясно), авторами [184] приведено всего два примера. Один — из работы Hill A.V., 1965 [10], согласно которому для того, чтобы “заставить людей сжигать в своих домах то топливо, которое им не нравится, или заставить перестать курить, а также есть жиры и сахар, которые им нравятся”, нужны были “очень веские доказательства”. Второй пример касается решения о внедрении новой вакцины, которое, несмотря на ограниченные данные о ней, следует принимать, если считается, что риск бездействия превышает риск использования вакцины [184] (актуально ныне).

Короче, авторы [184] предлагают включить в комплекс критериев оценки причинности эффекта ответственность исследователя за эту оценку. Данный подход выводит процесс определения каузальности не только из научной сферы, но даже из рассмотренного ранее “предупредительного принципа” для социологии и здравоохранения [1]. Получается какой-то усиленный, военизированный “предупредительный принцип”.

Вряд ли подобные разработки имеют практическую значимость, поскольку, вновь, как и в случае с руководящими принципами M. Susser и D.L. Weed, непонятно, как их выполнять в реальности.

#### КРИТЕРИИ D.L. SACKETT “БИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ” И “ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ” (1978)

В работах Feinstein A.R., 1979 [185], Weed D.L., 1988 [36] и Weed D.L., Hursting S.D., 1998 [40] указывается, что David L. Sackett в статье, включенной в сборник по эпидемиологии от 1978 г., назвал особые причинные критерии [186] (публикация нам недоступна). D.L. Sackett считается основателем как клинической эпидемиологии, так и доказательной медицины [119]. Согласно [36], D.L. Sackett в [186] предложил заменить критерий “Биологическое правдоподобие” — на “Биологический смысл” (‘Biologic sense’), а критерий “Согласованность [с текущими фактами и теоретическими знаниями; ‘Coherence’] — на “Эпидемиологический смысл” (‘Epidemiologic sense’). В предыдущих публикациях по данным критериям [6, 9] мы этот момент упустили, хотя следует сказать, что ни к какой “смене вех” указанное предложение не привело и более почти нигде не фигурирует. Действительно, оба критерия трудно ограничить рамками только биологического или только эпидемиологического.

Тем не менее желающие использовать такие критерии причинности в своих исследованиях всегда могут сослаться на авторитетную публикацию [186].

#### КРИТЕРИЙ “ОТСУТСТВИЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ОБЪЯСНЕНИЙ” И “БРИСТОЛЬСКИЕ КРИТЕРИИ”: 1980–2019 ГГ.

##### *Смысл термина*

В пособиях по эпидемиологии (например, в [114, 187]) пункт ‘alternative explanations’, как правило, не включен в критерии причинности, но уточнено, что есть “три альтернативы” для объяснения ассоциации: уклоны (bias), вмешивающиеся факторы (confounder) и случайная ошибка (chance, random error). В оксфордском словаре по эпидемиологии термин связывают только с конфаундерами (confounder) [122], в чем видна недоработка. В целом конструкция ‘alternative explanations’, без уточнений (вероятно, и так ясно), встречается во многих эпидемиологических источниках (например, в пособиях [119, 131, 141]). Выше разбирался пример использования этого принципа в списке принципов индивидуальной каузальности для медицины и судебной практики [169].

##### *Пункт “Отсутствие альтернативных объяснений” как равнозначный среди критериев Хилла*

Все последние десятилетия используемые МАИР (IARC) критерии причинности представляя собой практически традиционный комплекс Хилла (1987–2012) [140, 188, 189] (и др.). Но в документе 1980 г., под авторством N.E. Breslow и N.E. Day, изложен следующий комплекс критериев, причем в особой последовательности [190]:

- 1) “Дозовая зависимость” (‘Dose response’);
- 2) “Специфичность риска патологии для подгрупп” (‘Specificity of risk to disease subgroups’);
- 3) “Специфичность риска к воздействиям по субкатегориям” (‘Specificity of risk to exposure subcategories’);
- 4) “Сила ассоциации” (‘Strength of association’);
- 5) “Временная связь риска с воздействием” (‘Temporal relation of risk to exposure’);
- 6) “Отсутствие альтернативных объяснений” (‘Lack of alternative explanations’) — т.е. конфаундеров и смещений (bias), влияющих на ассоциацию.
- 7) “Пункты, которые невозможно рассмотреть на основе единственного исследования” (‘Considerations external to the study’) — “Постоянство ассоциации”, “Эксперимент контрафактический”, “Биологическое правдоподобие” + “Согласован-

ность с текущими фактами и теоретическими знаниями”.

Видно, что включены все критерии Хилла, кроме “Аналогии”, но добавлен еще пункт с доказательством отсутствия вмешивающихся факторов (конфаундеров) и смещений (bias) — “Альтернативные объяснения”.

В документе IARC-1980 [190] названный комплекс приведен с упоминанием Сообщения Главного врача (Surgeon General) США о последствиях курения от 1964 г. [79], публикации Hill A.B., 1965 [10] и работы Cornfield J. et al., 1959 [191]. Последний автор является одним из основателей теории вмешивающихся факторов (“третий фактор” [191]), с соответствующей градацией RR, что рассматривалось нами ранее [3, 8]. Получается, что введение пункта с “альтернативными объяснениями” ассоциации, это, вероятно, попытка добавить к критериям Хилла построения J. Cornfield.

Обнаружена аналогичная по названию документа IARC-1980 [190] работа тех же авторов — Breslow N.E. et al., 1978 [192], но в ней нет никаких критериев причинности. Таким образом, публикация IARC-1980 [190], по нашим данным, получается первой, где введен критерий “Отсутствие альтернативных объяснений”.

Между тем, этот пункт — лишний согласно логике и философии причинности. Он напоминает сказку про “суп/кашу из топора”: ведь все критерии причинности для обсервационных исследований (Хилла и пр.) направлены именно на то, чтобы оценить вероятность отсутствия в ассоциации эффектов случайности (chance), конфаундеров (confounder) и уклонов (bias) [5–8]. Корректные рассуждения, что именно критерии Хилла служат для устранения “альтернативных объяснений”, были обнаружены нами только в пособии по эпидемиологии Szklo M., Nieto F.J., 2019 [35]. Ведь полностью элиминировать неизвестные конфаундеры невозможно ни при каком подходе, даже в рандомизированном контролируемом испытании (рандомизация и направлена в том числе на попытку “уравновесить” неизвестные конфаундеры и иные неопределенности) [35, 82, 119, 168]. Не говоря уже об обсервационных дизайнах [193, 194].

И был бы документ [190] с указанным лишним критерием единичным, если бы позже не появились аналогичные построения, которые вошли в весьма популярное пособие и, даже, получили пышное наименование.

В 1991 г. указанный комплекс критериев из IARC-180 [190] был воспроизведен в документе Комитета по канцерогенным соединениям в продуктах питания от Минздрава Великобритании [195].

В критериях причинности из пятого [82] и шестого (посмертно) [196] изданий популярного по-

собия по эпидемиологии под авторством Leon Gordis, помимо восьми положений Хилла (кроме, как водится, “Аналогии”), шестым пунктом стоит “Рассмотрение альтернативных объяснений” (“Consideration of alternate explanations”). Опять — на равных с остальными критериями. Смысл — вновь в устранении влияния “третьих” факторов [82, 196], хотя, как указывалось выше, для критериев Хилла это как “пятое колесо к телеге”.

В пятом издании пособия [82] сам, тогда еще живой, L. Gordis приводил истоки: в 1986 г. комиссия Минздрава США предложила названный комплекс при оценке эффекта предродовых мероприятий, каковые критерии и были опубликованы в Gordis L. et al., 1990 (глава в монографии) [197]. Авторы [82, 196, 197] не пересекаются с авторами IARC-1980 [190]; в 1980-х гг. L. Gordis в соответствующих работах на тему еще ничего подобного не публиковал [198, 199]. Вряд ли совпадение положений в [190] и [82, 196, 197] есть результат параллельных озарений; скорее всего, как было в случае с критериями от R.A. Stallones [111], “кто-то когда-то чего-то вычитал из кого-то” (см. в [2]).

Тем не менее, вероятно благодаря пособиям L. Gordis, включение пункта “Lack of alternative explanations” в критерии Хилла можно встретить и в относительно недавних работах по каузации, например, 2008 г. [200] и 2015 г. [201]<sup>39</sup>. Есть аналогичный пункт и в некоторых вариантах модифицированных критериев Хилла для экологии и экотоксикологии [33, 145, 202–205] (подробно ниже).

#### *Пункт “Отсутствие альтернативных объяснений” как дополнительный к критериям Хилла; “Бристольские критерии”*

Стараниями, по всей видимости, Andrew G. Renehan из Манчестера, который исследовал (с соавторами) связь между избыточной массой тела и частотой рака, положение “Lack of alternative explanations”, вместе с еще несколькими пунктами (ниже), вошло *дополнительными* критериями после комплекса Хилла и получило название “Бристольские критерии” (“Bristol criteria”) [194, 206–208]. В этих работах приводилась ссылка на публикацию Lawlor D.A. et al., 2004 [209], где были соответствующие построения, хотя и не структурированные терминологически. Почему “Бристольские критерии”? А потому, что авторы публикации [209] в первую очередь относились к университету в Бристоле, Великобритания. Сами же они такого названия не давали.

И вот, теперь можно видеть следующие “Bristol criteria” каузации, дополнительные к девяти критериям Хилла [194, 206–208]:

- “Соответствующая поправка на ключевые вмешивающие факторы” (“Appropriate adjustment for key confounding factors”);
- “Погрешность измерения” (“Measurement error”);
- “Оценка оставшихся вмешивающихся факторов” (“Assessment of residual confounding”);
- “Отсутствие альтернативных объяснений” (“Lack of alternative explanations”).

В презентации Renehan A.G., 2016 [206] как наиболее важные отмечены три критерия Хилла — “Временная зависимость”, “Сила ассоциации” и “Специфичность”, а также два “Бристольских критерия” — первый и последний.

Приведенным материалом “Бристольские критерии каузации”, собственно, и ограничиваются. Через PubMed выявляются иные “Bristol criteria”, относящиеся не к каузации, а к диагностике остеомиелита [210] (и др.; три ссылки) или к хирургии [211]. Поиски материала в русскоязычных публикациях идентифицировали только некую “Бристольскую шкалу формы стула” вкупе с “Римскими критериями”, где стул — это не мебель, а критерии тоже соответствующие [212] (и др.). Вся такая “мимикрия” только запутывает.

Подводя итог, можно сказать, что данные “пятые колеса от телеги”, которые рассматриваются почему-то как дополнительные к критериям Хилла, являются не критериями, а либо необходимыми методологическими подходами обсервационного исследования (первые три пункта), либо целью применения собственно критериев Хилла (“Отсутствие альтернативных объяснений”). Возможно, это нагромождение и оправдано для некоторых специальных исследований [194, 206–209], но вряд ли оно корректно с позиции философской концепции причинности.

#### ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ: ПОСТУЛАТЫ ГЕНЛЕ–КОХА, КРИТЕРИИ А.В. HILL И М. SUSSEK (1979–2020)

Собранный соответствующий материал имеет большой объем, явно представляет интерес для радиоэкологии и заслуживает отдельного обзора. Но в наши задачи не входят полное рассмотрение тонкостей доказательности и специфика соответствующих методологий в области экологии биоты, равно как в экоэпидемиологии и экотоксикологии человека. В то же время мы можем представить для указанных дисциплин основные исторические вехи, а также кратко привести результаты и ключевые моменты практически всех работ, связанных с доказательным подходом, основанным на руководящих принципах/критериях причинности.

В историческом плане в качестве источников важна находящаяся на сайте USEPA публикация on-line в рамках разработанной этой организацией Causal Analysis/Diagnosis Decision Information System (CADDIS), где приведены авторы и этапы становления причинных подходов не только для эпидемиологии и экологии, но и в научно-философском плане в целом [170]. Согласно ссылке в монографии [33] (в которой кратко воспроизведен данный исторический очерк), автором этого материала [170] является Glenn W. Suter II из USEPA. Вторым важным источником указанного плана является эта самая монография [33].

Сводка собранных данных (полнота источников выглядит исчерпывающей) представлена в табл. 3. Наша задача была только отразить использование причинных критериев в разное время в названных экологических дисциплинах. Полагаем, экологи и радиационные экологи сами смогут оценить, какие данные и источники для них актуальны, что, на наш взгляд, оправдывает большую величину табл. 3. Коллекция, судя по всему, весьма полна.

Из табл. 3 виден, как ранее было и для эпидемиологии [2], подавляющий вклад в разработку причинных критериев авторов из США — 69% источников. Второе место у Канады — 14% работ (итого 83% для Северной Америки за более чем 40 лет). В историческом обзоре [2] нами отмечалась несуразность, связанная с тем, что почти все известные критерии, приписываемые британцу А.В. Hill, на деле были предложены авторами из США. Сейчас опять видно полное преобладание американских разработок для причинности в экологии, экоэпидемиологии и экотоксикологии.

А еще из табл. 3 следует тотальное доминирование в экологических дисциплинах индуктивных причинных критериев, как исходных, так и в модификациях, и с дополнениями, обусловленными спецификой дисциплин. Видно, что исследователи пытались адаптировать практически все известные каузальные принципы, начиная от постулатов Генле–Коха, которые поначалу показались наиболее адекватными вследствие аналогии инфекционный агент в организме — загрязняющий агент в организме. Затем использовались критерии А.В. Hill и М. Sussek, причем для последнего — в значительно больших масштабах, чем для собственно эпидемиологии, для которой они и были разработаны. Начиная с 1979 г. (постулаты Генле–Коха) [214] и до 2020 г. (критерии Хилла) [264] следуют перманентное наращивание и совершенствование руководящих принципов причинности применительно к экологическим дисциплинам. Из табл. 3 видно, что можно найти комплексы критериев и доказательных принципов как бы на любую желаемую конъюнктуру в количественном и качественном смысле. Преоб-

**Таблица 3.** Сводка данных по применению принципов и критериев причинности в экологии, экоэпидемиологии и экотоксикологии**Table 3.** Summary of data on the application of causation principles and criteria in Ecology, Ecoepidemiology and Ecotoxicology

| Автор(ы), год, страна                           | Суть причинного подхода                                                                                                                                                                                                                                                                             | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Westman W.E., май 1979; (США) [213]             | Первый анализ путей и многомерной статистики для экологических причинных связей, обусловленных эффектами загрязнителей                                                                                                                                                                              | “Пионер” причинности в экологии [33]                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Hackney J.D., Linn W.S., июнь 1979; (США) [214] | Адаптация к экологии четырех <b>постулатов Генле—Коха</b> (значительные отличия во 2 и 4)                                                                                                                                                                                                           | На деле “пионерская” работа по внедрению постулатов причинности в экологию, но как таковая обычно рассматривается [33, 170] публикация Fox G.A., 1991 [115]                                                                                                                                                                                        |
| Woodman J.N., Cowling E.B., 1987 (США) [215]    | Три правила, основанные на <b>постулатах Генле—Коха</b> ; также принципы (‘pattern’) ‘Consistency’ (в смысле “Ассоциации”), “Биологический механизм”, “Доза—эффект” и контролируемый “Эксперимент”                                                                                                  | Указано на актуальность постулатов Генле—Коха для факторов абиотического стресса (например, загрязнения воздуха)                                                                                                                                                                                                                                   |
| Suter G.W. II, 1990 (США) [216]                 | Четыре <b>постулата Генле—Коха</b> как стандарт оценки причинной связи в экоэпидемиологии [170]                                                                                                                                                                                                     | Первоисточник недоступен                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fox G.A., 1991 (США) [115]                      | Семь <b>критериев А.В. Хилл и М. Susser</b> : 1) “Вероятность”, 2) “Временной порядок”, 3) “Сила ассоциации”, 4) “Специфичность”, 5) “Постоянство репликации”, 6) “Прогнозная эффективность”, 7) “Согласованность”.                                                                                 | “Самая влиятельная статья по теме причинного анализа в прикладной экологии” [170]. В [115] упомянуты также постулаты Генле—Коха [2], критерии из Сообщения о вреде курения от 1964 г. [79] и постулаты A.S. Evans [127]. Считается [33, 170], что в Fox G.A., 1991 [115] использованы в основном критерии М. Susser, но на деле это критерии Хилла |
| USEPA-1992 (США) [217]                          | Девять <b>критериев Хилла</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       | Вероятно, первое использование причинных критериев USEPA                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Cowling E.B., 1992 (США) [218]                  | Три принципа (“pattern”) причинности: 1) “Пространственная и/или временная согласованность (“consistency”) между агентом и эффектом”, 2) “Доза—эффект”, 3) “Биологический механизм или серия постадийных биологических процессов”                                                                   | Основы взяты из пособия по статистике Mostellar F., Tukey J.W., 1977 [219], где даны пункты “consistency, responsiveness, and/or a proven biological mechanism with the suspected causal factors”                                                                                                                                                  |
| Suter G.W. II, 1993 (США) [220]                 | Версия для токсикантов четырех <b>постулатов Генле—Коха</b> . Если таковые неприменимы, то или следует устранить “альтернативные объяснения”, или применить комбинацию <b>критериев А.В. Хилл и М. Susser</b> (всего 10) [92, 170, 221]                                                             | Первоисточник недоступен. Требование из Suter GW II, 1993 [220], чтобы индикаторы воздействия агента были идентифицированы в организмах (второй постулат Генле—Коха), отличает положения от критериев А.В. Хилл для людей [10]                                                                                                                     |
| Chapman P.M., 1995 (Канада) [222]               | Версия <b>постулатов Генле—Коха</b> из трех частей. Адаптация восьми <b>критериев Хилла</b> (кроме “Аналогии”). “Сила связи” интерпретируется как “Высокий уровень корреляции между агентом и последствием”. В “Биологическое правдоподобие” + “Согласованность” входит и зависимость “Доза—эффект” | Отмечается [222], что опора только на корреляцию опасна, поскольку может привести к предположению, что устранение загрязняющих веществ, ответственных за эффекты, смягчит последние, что не всегда верно (т.е. контрафактический эксперимент в экологии может не работать)                                                                         |

Таблица 3. Продолжение

| Автор(ы), год, страна                    | Суть причинного подхода                                                                                                                                                                                                                                                                 | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kapustka L.A., 1996 (США) [223]          | Адаптация <b>постулатов Генле–Коха</b> для судебной экологии (химикаты) [170]                                                                                                                                                                                                           | Первоисточник недоступен. В [223] нами впервые встречена концепция “Mode of Action” (“Способ действия” – перевод А.К.*), позднее ставшая стандартной концепцией в экологии и токсикологии (МОА; см. ниже)                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Stewart-Oaten A., 1996 (США) [224]       | Поскольку ни один из псевдо-экспериментальных дизайнов не является надежным, то – использование <b>критериев Хилла</b> [170]                                                                                                                                                            | Первоисточник недоступен                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Faustman E.M. et al., 1997 (США) [225]   | <b>Критерии Хилла</b> в модификации Е.М. Faustman: 1) “Временная зависимость”, 2) “Доза–эффект”, 3) “Аналогия” (“Structure-activity relationships”), 4) “Сила ассоциации”, 5) “Механизм события”, входящий в “Consistency of association”, 6) “Согласованность” (молекулярный механизм) | Первоисточник недоступен; цитировано по второму изданию от 2006 г. [225]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Gilbertson M., 1997 (Канада) [226]       | Критерии “Специфичность”, “Сила ассоциации” (с включением критерия “Доза–эффект”), “Временная зависимость”, “Постоянство репликации” и “Согласованность” (с механизмом действия)                                                                                                        | Концепция “Mode of Action” (МОА). Оруэлловское утверждение [226]: “Если корреляция не обнаружена, это не является веской причиной для отклонения гипотезы. Можно только сделать вывод, что при наличии причинной связи статистическая точность, с которой эти явления варьируют, не дает возможности показать эффект”**. В [226] упомянуты критерии из Сообщения о вреде курения от 1964 г. [79], критерии Хилла [10], М. Susser [100] и постулаты A.S. Evans [127] |
| Sindermann C.J. et al., 1997 (США) [227] | <b>Критерии А.В. Hill, М. Susser</b> и G.A. Fox [115] в сочетании с предупредительным принципом (“precautionary principle”) [170]                                                                                                                                                       | Первоисточник недоступен. Загрязнения морской среды                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Beyers D.W., 1998 (США) [92]             | “Правила для причинных аргументов”: 9 <b>критериев Хилла</b> + правило G.W. Suter [220]: индикаторы воздействия агента должны быть идентифицированы в организмах (второй постулат Генле–Коха)                                                                                           | Концепция “Mode of Action” (МОА). Упоминания постулатов Генле–Коха и критериев из Fox G.A., 1991 [115] и Suter G.W. II. 1993 [220]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Suter G.W. II, 1998 (США) [228]          | Версия для токсикантов четырех <b>постулатов Генле–Коха</b> . Если таковые неприменимы, то или следует устранить “альтернативные объяснения”, или применить комбинацию <b>критериев А.В. Hill и М. Susser</b> (всего 10) [170]                                                          | Первоисточник недоступен                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| USEPA-1998 (США) [117]                   | <b>Критерии Хилла</b> в версии Fox G.A., 1991 [115]                                                                                                                                                                                                                                     | Концепция “Mode of Action” (МОА). Упомянуты постулаты Генле–Коха в версии Suter G.W. II, 1993 (США) [220] и критерии из Сообщения о вреде курения от 1964 г. [79]                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Таблица 3. Продолжение

| Автор(ы), год, страна                                                                                                                                    | Суть причинного подхода                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Примечания                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ВОЗ IPCS (International Programme on Chemical Safety), 1998–1999 [229, 230]; UNEP/WHO 2002 [231]; Sonich-Mullin C., 2001 (Швейцария и еще 6 стран) [202] | Правила (framework) на основе <b>критериев Хилла</b> в модификации Е.М. Faustman [225]. В подходы введены концепции “Mode of Action” (МОА) [202, 229, 230], и “Key Events” [202, 230]***                                                                                                                      | Оценка риска рака от химических соединений; предложено на Hannover Workshop в 1998 г.<br>“Key Events” — “ключевые события”, которые имеют решающее значение для индукции опухолей, как это предполагается в постулируемом МОА |
| Lowell R.B. et al., 2000 (Канада) [221]                                                                                                                  | Девять <b>критериев Хилла</b> (“Аналогия” включена в “Согласованность”) + правило G.W. Suter [220]: индикаторы воздействия агента должны быть идентифицированы в организмах (второй постулат Генле–Коха)                                                                                                      | “Evidence of exposure (contaminants or other indicators) in body of affected organisms” [221]                                                                                                                                 |
| Suter G.W. II. 2000 (США) [232]                                                                                                                          | Шесть <b>критериев Хилла</b> (без “Временной зависимости”, “Согласованности” и “Эксперимента”) [233]                                                                                                                                                                                                          | Первоисточник недоступен                                                                                                                                                                                                      |
| USEPA-2000 (США) [118]                                                                                                                                   | Комплекс: восемь <b>критериев Хилла</b> (кроме “Силы связи”) + критерии M. Susser “Ассоциация” (“Co-occurrence”) и “Predictive Performance”, а также особый пункт “Complete Exposure Pathway”                                                                                                                 | Упомянуты постулаты Генле–Коха.<br>“Complete Exposure Pathway”: “The physical course a stressor takes from the source to the receptors (e.g., organisms or community) of interest”                                            |
| Suter G.W. II et al., 2002 (США) [203]                                                                                                                   | Комплекс: <b>восемь критериев Хилла</b> (кроме “Силы связи”) + <b>критерии M. Susser</b> “Ассоциация” (“Co-occurrence”) и “Predictive Performance”, а также особый пункт “Complete Exposure Pathway”                                                                                                          | Балльное взвешивание (ranks) критериев по значимости. “Устранение альтернативных объяснений” — с упоминанием Шерлока Холмса                                                                                                   |
| Burton G.A. Jr, 2002a (США) [234]                                                                                                                        | “Weight-of-Evidence” (WoE) на основе девяти <b>критериев Хилла</b> (“Аналогия” включена в “Согласованность”) + правила G.W. Suter [220]: индикаторы воздействия агента должны быть идентифицированы в организмах (второй постулат Генле–Коха)                                                                 | Упомянуты постулаты Генле–Коха.<br>Балльное взвешивание (ranks) критериев по значимости                                                                                                                                       |
| Burton G.A. Jr, 2002b (США) [235]; Chapman P.M., 2002 (Канада) [233]                                                                                     | “Weight-of-Evidence” (WoE) и “Lines-of-Evidence” (LOE) на основе шести критериев Хилла (кроме “Биологического градиента”, “Согласованности” и “Аналогии”) + <b>критерий M. Susser</b> “Ассоциация” (“Co-occurrence”)                                                                                          | Предложено объединение LOE в матричную таблицу WoE для процесса принятия решений.<br>Упомянуты постулаты Генле–Коха.<br>Балльное взвешивание (ranks) критериев по значимости                                                  |
| Forbes V.A., Calow P., 2002 (Дания, Великобритания) [236]                                                                                                | На основе модификаций постулатов Генле–Коха и <b>критериев Хилла</b> , осуществленных в Fox G.A., 1991 [115] и Suter G.W. II, 1993 [220], своя модификация: семь пунктов-вопросов (базируются на известных критериях), а также пункт о превышении допустимых концентраций агентов или нагрузки их на организм | Семь пунктов укладываются в критерии “Ассоциация” (факт воздействия и “со-occurrence”), “Эксперимент” (обычный и контрафактический), “Биологическое правдоподобие” и “Согласованность”                                        |



Таблица 3. Продолжение

| Автор(ы), год, страна                                                                                                                                                                                                      | Суть причинного подхода                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Примечания                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Newman M.C., Evans D.A., 2002 (США) [237]; Newman M.C. et al., 2007 (США) [238]                                                                                                                                            | Критически рассмотрены применительно к примеру из водной экологии <b>критерии Хилла</b> и критерии Fox G.A., 1991 [115]. Акцент на трудности соблюдения “Специфичности”, “Временного порядка”, “Биологического правдоподобия” и “Биологического градиента” [238]                                                                                                           | Первоисточник [237] недоступен. Вывод о том, что для экологии более количественные методы абдукции предоставляются байесовской статистикой [170, 238]                                                                      |
| Meek M.E et al., 2003 (Канада, США) [239]; Seed J. et al., 2005 (США) [204]; Schoeny R. et al., 2006 (США) [240]; Woobis A.R. et al., 2006 (Великобритания и еще 4 страны); 2008 (Великобритания и еще 8 стран) [205, 241] | Оценка канцерогенного риска токсикантов (включая ВОЗ IPCS; см. выше) на основе экспериментов на животных (“Human Relevance Framework”; HRF). Вкупе с “Постулированным МОА” и “Key events” в рамках МОА (“Возможны ли у людей?”), еще семь <b>критериев Хилла</b> (кроме “Аналогии” и “Эксперимента”). Плюс пункт “Альтернативное объяснение” (“Possible alternative MOAs”) | Концепции “Key Events” и “Mode of Action” (МОА).<br>Имя Хилла не упомянуто.<br>Перенос закономерностей для животных на людей.<br>Приложение критериев Хилла к опытам на животных                                           |
| Hewitt L.M. et al., 2003; 2004 (Канада) [242, 243]                                                                                                                                                                         | Семь <b>критериев Хилла</b> для экоэпидемиологии (кроме “Согласованности” и “Аналогии”) [170, 242]                                                                                                                                                                                                                                                                         | Первоисточник [243] недоступен. Нет упоминания A.B. Hill и M. Susser; упомянута работа Fox G.A., 1991 [115]                                                                                                                |
| Moraes R. et al., 2003 (Швеция) [244]                                                                                                                                                                                      | Пять <b>критериев Хилла</b> (кроме “Временной зависимости”, “Согласованности”, “Эксперимента” и “Аналогии”)                                                                                                                                                                                                                                                                | Использовано для оценки эффекта хронического воздействия металлов на рыб в водоемах                                                                                                                                        |
| Adams S.M., 2003 (США) [245] и Collier T.K., 2003 (США) [246]                                                                                                                                                              | Предложение использовать семь <b>критериев Хилла</b> (кроме “Согласованности” и “Аналогии”) в 14 исследованиях, опубликованных в одном номере “Human and Ecological Risk Assessment” [170, 246]. Первоначально [245] имелся комплекс с пунктами “Ассоциация” (“Co-occurrence”), “Predictive performance” и “Complete exposure pathway”                                     | Упомянуты [245, 246] критерии G.A. Fox [115] и USEPA-2000 [118].<br>Балльное взвешивание (ranks) критериев по значимости [245, 246]                                                                                        |
| Landis W.G., 2004; 2005 (США) [247, 248]                                                                                                                                                                                   | Модель оценки риска включает постулаты Генле–Коха и <b>критерии Хилла</b> [170, 247]                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Публикация [248] недоступна.<br>Балльное взвешивание (ranks) критериев по значимости [170, 247, 248]                                                                                                                       |
| USEPA-2005, USEPA-2006 (США) [95, 249]                                                                                                                                                                                     | “Weight-of-Evidence” (WoE) включает восемь <b>критериев Хилла</b> (кроме “Аналогии”) + “Альтернативные объяснения”                                                                                                                                                                                                                                                         | Концепция ‘Mode of Action’ (МОА).<br>Упомянуты критерии из Сообщения о вреде курения от 1964 г. [79] и подходы из программы IPCS-1999 [230]                                                                                |
| Norris R. et al., 2008 (CRCFE-2008; Австралия) [250]                                                                                                                                                                       | Пять критериев Хилла + правило G.W. Suter [220]: индикаторы воздействия агента должны быть идентифицированы в организмах (второй постулат Генле–Коха)                                                                                                                                                                                                                      | Центр совместных исследований пресноводной экологии (Cooperative Research Centre for Freshwater Ecology – CRCFE).<br>Упомянуты критерии из Сообщения о вреде курения от 1964 г. [79] и M. Susser [87, 99]                  |
| USEPA-2009 (США) [251]                                                                                                                                                                                                     | “Weight-of-Evidence” (WoE) включает все 9 <b>критериев Хилла</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Указано на “модификацию” критериев для экологии, но из приведенных уточнений видно, что критерии используются в обычном виде.<br>Упомянуты критерии из Сообщения о последствиях курения от 1964 г. [79] и от 2004 г. [120] |

Таблица 3. Продолжение

| Автор(ы), год, страна                                                               | Суть причинного подхода                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ЕСЕТОС (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals). 2009 [252]  | Обзор методик оценки причинности в токсикологии и экологии: <b>критерии Хилла</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Концепции “Key Events” и “Mode of Action” (МОА).<br>Перенос закономерностей для животных на людей                                                                                                                                                                      |
| Cormier S.M. et al., 2010 (США) [253]                                               | Критерии: “Time order”, “Co-occurrence” (Ассоциация), “Preceding causation” (“Предшествующая причинность” — мультифакториальная сеть), “Sufficiency” (“Достаточность”: адекватные для величины эффекта интенсивность, частота и продолжительность воздействия), “Interaction” (взаимодействие причины и следствия) и “Alteration” (изменение сущности (entity) от взаимодействия с причиной). Сравнение с <b>критериями Хилла</b> | Введены положения о качестве источников и свидетельств                                                                                                                                                                                                                 |
| Suter G.W. II et al., 2010 (США) [125]                                              | Особая методология: 1) “Identify alternative candidate causes”; 2) “Logically eliminate when possible”; 3) “Diagnose when possible”; 4) “Analyze the strength of evidence for remaining candidate causes”; 5) “Identify the most likely cause”                                                                                                                                                                                    | Рассмотрены история становления оценки причинности (от D. Hume), критерии из Сообщения о последствия курения от 1964 г. [79], критерии A.B. Hill [10] и M. Susser [86] и др., а также положения USEPA. “Эпидемиология является ближайшей моделью для экоэпидемиологии” |
| USEPA-2010; USEPA-2011 (США) [254]                                                  | “Weight-of-Evidence” (WoE) включает восемь <b>критериев Хилла</b> (кроме “Согласованности”) [254]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Первоисточники недоступны                                                                                                                                                                                                                                              |
| Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2012–2018 [255, 256] | “Weight-of-Evidence” в поддержку АОР (“Adverse Outcome Pathways”) на основе восьми <b>критериев Хилла</b> (кроме “Аналогии”)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Концепции MOA, Key Events и AOPs                                                                                                                                                                                                                                       |
| ANSES 2012–2017 (Франция) [257, 258]                                                | Использование <b>критериев Хилла</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Национальное агентство по безопасности пищевых продуктов, окружающей среды и гигиены труда Франции                                                                                                                                                                     |
| Rhomberg L.R. et al., 2013 (США) [259]                                              | Обзор АН США “Weight-of-Evidence” (WoE) и MOA от USEPA на основе <b>критериев Хилла</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Integrated Risk Information System (IRIS) USEPA                                                                                                                                                                                                                        |
| Meek M.E. et al., 2014a (Канада и еще 5 стран); 2014b (Канада) [93, 260]            | “Weight-of-Evidence” (WoE), “Mode of Action Human Relevance” (MOA/HR) и АОР, основанные на шести <b>критериях Хилла</b> в особых вариантах: “Биологический градиент”, “Временная зависимость”, “Согласованность (в особом смысле), специфичность и эксперимент контрафактический” (в едином пункте) и “Биологическое правдоподобие + согласованность”                                                                             | ВОЗ IPCS.<br>“Modified Bradford Hill considerations”.<br>Перенос закономерностей для животных на людей.<br>Приложение критериев Хилла к опытам на животных                                                                                                             |
| Russom C.L. et al., 2014 (США) [261]                                                | АОР, основанные на восьми <b>критериях Хилла</b> (кроме “Аналогии”) + пункт “Alternative mechanisms АОР”                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ВОЗ IPCS и др. программы.<br>“Modified Bradford Hill considerations”<br>Перенос закономерностей для животных на людей.<br>Приложение критериев Хилла к опытам на животных                                                                                              |

Таблица 3. Окончание

| Автор(ы), год, страна                                                                        | Суть причинного подхода                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Примечания                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Causal Analysis/Diagnosis Decision Information System (CADDIS), USEPA, 2014 (США) [170]      | “Адаптированная система критериев А.В. Хилла [10] и М. Susser [86, 88, 100, 101] в модификации G.A. Fox” [115]                                                                                                                                                                                                                                          | Система оценки от USEPA (США). По крайней мере — с 2012 г., как итог разработок с 2000 г. [33]                                                                                                                            |
| Монография ‘Ecological Causal Assessment. Ed. by S.B. Norton and others. 2015 [33]           | Приведены хроно-пункты создания постулатов и критериев причинности: Генле—Коха, из Сообщения о вреде курения от 1964 г. [79], А.В. Хилла [10], М. Susser [86], G.A. Fox [115] и пр. Нет про постулаты A.S. Evans                                                                                                                                        | Раздел по истории разработки методологии причинности в философии, естественных науках, эпидемиологии, экологии и токсикологии.<br>Ко всем причинным методологиям сформулированы положения в аспекте интереса для экологии |
| Ксенофонтова О.Ю. и др., 2015 (Программа курса “Экологическая эпидемиология”; Саратов) [262] | Представлены семь критериев Хилла (кроме “Согласованности” и “Аналогии”). Добавлены экологический критерий “Географическое правдоподобие” (связь локализации патологии с источником загрязнения) и самобытный тривиальный пункт “Постановка исследования” (правильная постановка исследования и выполнение по схеме. Выводы должны опираться на данные) | Критерии Хилла рассмотрены в аспекте эпидемиологии, но в вариантах для экологии                                                                                                                                           |
| USEPA-2015 (США) [263]                                                                       | “Weight-of-Evidence” (WoE) включает все <b>критерии Хилла</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Повторены построения из USEPA-2009 [251]. Упомянуты критерии из Сообщения о последствиях курения от 1964 г. [79] и 2004 г. [120]                                                                                          |
| USEPA-2016 (США) [94]                                                                        | “Weight-of-Evidence” (WoE), “Mode of Action Human Relevance” (MOA/HR), “Key Events” и “АОР”, основанные на <b>критериях Хилла</b> в особых вариантах. Повторяет построения в работах Meek M.E. et al., 2003 [239], 2014a [260] и мн. др. (см. выше)                                                                                                     | ВОЗ IPCS.<br>“Modified Bradford Hill considerations”.<br>Перенос закономерностей для животных на людей.<br>Приложение критериев Хилла к опытам на животных                                                                |
| Shrader-Frechette K. et al., 2017 (США) [254]                                                | Дискуссия “за” и “против” использования <b>критериев Хилла</b> при оценке эффекта <i>in utero</i> пестицидов (USEPA и другая группа авторов)                                                                                                                                                                                                            | Подтягивание умозрительных контраргументов-исключений по каждому критерию                                                                                                                                                 |
| USEPA-2020 (США) [264]                                                                       | Концепция “Mode of Action” (MOA) — использование <b>критериев Хилла</b> . Предложен (Cox L., 2018 [265]) как основной подход — критерий манипулятивной причинности (“concept of manipulative causation”), по сути входящий в “Эксперимент контрафактический”                                                                                            | Перенос закономерностей для животных на людей.<br>В историческом аспекте упомянуты только критерии из Сообщения о последствиях курения от 1964 г. [79] и критерии Хилла [10].                                             |

\* Несмотря на широкое распространение “Mode of Action” в зарубежных работах и методологиях по экологии и токсикологии, не удалось найти его русскоязычный аналог в отечественных публикациях.

\*\* “If a correlation is not found, this is not a solid reason for rejecting the hypothesis. All that can be concluded is that if there is a causal relationship, the statistical precision with which these phenomena vary has not been shown” [226].

\*\*\* “Key events” (ключевые события) — определяемые события, которые имеют решающее значение для индукции опухолей, как предполагается в постулируемом способе действия (MOA) [202].

ладание методик доказательности, основанных на критериях Хилла, наблюдается для столь авторитетной организации, как USEPA — с 1992 г. [217] до наших дней [264]. А также — для масштабной международной программы ВОЗ по химическим токсикантам в окружающей среде (The International Programme on Chemical Safety — IPCS) [202, 229–231].

Таким образом, критерии причинности представляются и вездесущими, и как бы бессмертными, причем последнее касается даже постулатов Генле–Коха [2]. И это — несмотря на всю критику индуктивных подходов к причинности [6, 9] (мы планируем подробнее рассмотреть ее во 2-й части настоящего сообщения). Несмотря на критические вопросы к каждому пункту типа “А если бы он вез патроны?” от авторитетов K.J. Rothman и S. Greenland [16–22], просочившиеся в учебные пособия по эпидемиологии (см. в [6]), на сходные построения некоторых авторов даже от USEPA (Cox L., 2018 [265]<sup>40</sup>), равно как на всю отрицающую индукцию, “истинно-научную” “Popperian Epidemiology”, основанную на гипотетико-дедуктивном методе [9].

Наша попытка выявить соответствующие отечественные экологические работы, в которых разбирались бы правила/критерии каузации, дала только один источник — пособие по экологической эпидемиологии ВУЗа из Саратова от 2015 г. [262].

Для радиационной экологии, как отечественной, так и зарубежной, найти что-либо по теме не удалось (НКДАР-2008 [268] и пр.).

Закончить раздел будет полезно примером модификации критериев Хилла, разработанных для упомянутой международной программы по химическим токсикантам в окружающей среде (IPCS), начатой в 1980 г. под эгидой ВОЗ (WHO), Международной организации труда (International Labour Organization — ILO) и Программы ООН по защите окружающей среды (United Nations Environment Programme — UNEP). В 2001 г. в IPCS от WHO/ILO/UNEP был опубликован свод правил (framework) для оценки МОА (“Mode of Action” — “Способ действия”; см. в табл. 3) канцерогенных агентов для лабораторных животных с последующей экстраполяцией рисков на людей [205, 241]. Далее эта методология совершенствовалась (или просто претерпевала изменения, точно мы сказать не можем) [93, 202, 204, 205, 239–241, 260].

В последней известной нам прописи (WHO/IPCS) из Meek M.E. et al., 2014a [260] предусмотрены следующие этапы на основе “модифицированных критериев Хилла” для Weight of Evidence применительно к гипотетическим способам действия (Modes of Action — MOA):

1. Соответствие (concordance) зависимости доза–эффект между ключевым и конечным событиями:

а) зависимости доза–эффект для ключевых событий (key events) должны быть сравнимы друг с другом и с таковыми для конечных точек (end-points), вызывающих беспокойство;

б) всегда ли ключевые события наблюдаются при дозах ниже или аналогичных тем, которые связаны с токсическим исходом?

2. Временная зависимость:

а) ключевые события и неблагоприятные исходы должны быть оценены, чтобы определить, происходят ли они в ожидаемом порядке.

3. Постоянство ассоциации (consistency) и специфичность [смысл последней не аналогичен критерию Хилла]:

а) соответствует ли частота токсического эффекта таковой для ключевых событий? (либо меньше, чем для ключевых событий?)

б) обратима ли последовательность событий, если воздействие (dosing) остановлено или ключевое событие предотвращено? [Эксперимент контрафактический.]

4. Биологическое правдоподобие [и ‘Coherence’]:

а) согласуется ли картина эффектов между видами/линиями/системами предполагаемому способу действия (MOA)?

б) имеет ли смысл предполагаемый способ действия (MOA) на основе более широких знаний (например, биологии, установленного способа действия)?

Все этапы, включающие, как видим, 6 критериев Хилла (“Специфичность”, как сказано, имеет здесь иное значение), предусматривают опыты на животных, что затем экстраполируется на человека (IPCS Human Relevance Framework) [93, 204, 205, 239–241, 260] в следующих пунктах [240]:

1. Достаточно ли доказательств для установления МОА у животных?

2. Можно ли разумно исключить значение МОА для человека на основании фундаментальных качественных различий в ключевых событиях между экспериментальными животными и людьми?

3. Можно ли разумно исключить значение МОА для человека на основании количественных различий в кинетических или динамических факторах между экспериментальными животными и людьми?

4. Заключение: заявление об уверенности (confidence), анализ и последствия.

В целом следует сказать, что публикации в рамках IPCS и USEPA производят впечатление многословных, рыхлых, плохо структурированных, постоянно меняющихся в важных и второстепенных пунктах (без объяснений) и затемненных множеством аббревиатур, к которым авторы имеют излишнюю склонность. Масса публика-

ций на тему (см. табл. 3) не ведет к формированию единого взгляда и стандартизированной методологии, хотя мы и попытались дать выше поддержку. Но сами вопросы применения критериев Хилла к опытам на животных, с последующим переносом выявленных закономерностей на людей, представляются весьма важными и принципиальными. В особенности — для дисциплин радиационного профиля.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Тема части 1 Сообщения 4 логически следует из всего предыдущего материала цикла [1–9]. Рассмотрев общие модели и определения причинности в философии, медицине и эпидемиологии [1], равно как и все причинные критерии Хилла по отдельности [3–9], ранее в историческом обзоре [2] мы изложили истоки их появления в эпидемиологии, перечислив истинных пионеров — авторов “до Хилла”. Но и “после Хилла” рядом авторов и организаций продолжались попытки совершенствования методов оценки причинности ассоциаций и эффектов в медико-биологических дисциплинах. Если обзор с материалами “до” [2], действительно, может быть назван “историческим”, то материалы “после” имеют вполне современный практический смысл, а построения и критерии, порой, предложены нашими современниками и значимы для текущего момента.

Анализ необъятной литературы за 55 лет по толкованиям, оценке и прочим аспектам причинных критериев (как было сказано в [107] — вполне “талмудической литературы”) выявил нередкие ссылки на десятки иных авторов, помимо A.B. Hill, однако почти все они оказались не креаторами или теми, кто улучшил либо модифицировал руководства, но — простыми пользователями или, скажем так, самобытными элиминаторами тех или иных пунктов без объяснения причин. Это касается даже “основоположника пособий по современной эпидемиологии” хронических заболеваний B. MacMahon (с соавторами).

И вышло так, что после A.B. Hill было совсем немного авторов-“креаторов” — M. Susser, A.S. Evans, D.L. Weed (достаточно известны), P. Cole (мало известен) и еще некоторые исследователи, узкие и сомнительные предложения которых были рассмотрены, по всей вероятности, только нами. Отдельным масштабным массивом являются критерии причинности в экологии биоты, равно как в экоэпидемиологии и экотоксикологии человека, которые разрабатывались с 1979 г. путем внедрения и модификации руководящих принципов из эпидемиологии.

Несмотря на широкую известность и его авторитет в медицинской и социальной эпидемиологии, M. Susser, по сути, только ввел три в большинстве сами собой разумеющиеся критерия как обязательные: “Ассоциацию” (или “Вероятность” причинности), “Временной порядок” и “Направление эффекта”. Еще два критерия M. Susser были связаны с попытками включить в эпидемиологию построения K. Popper: “Жизнеспособность гипотезы” при ее проверке разными методами (вошло уточнением в прежний критерий Хилла “Постоянство ассоциации”) и “Прогностическая эффективность” — способностью гипотезы, выведенной из анализируемой ассоциации, предсказывать неизвестный факт. По нашему мнению, эти дополнительные принципы имеют теоретический характер и вряд ли применимы на практике, поскольку первый не дает ясных рамок-ограничений (хотя и полезен), а второй направлен куда-то в будущее. Между тем, определение эпидемиологических причинностей обычно служит целям здравоохранения и безопасности населения и должно предусматривать исчерпывающий ответ в данный временной отрезок, а не “подтверждаться” когда-то в будущем. Тем не менее некоторые пункты M. Susser вошли позже в критерии причинности эффектов для экологии.

Универсальные постулаты A.S. Evans для инфекционных и неинфекционных патологий, опубликованные этим автором в разных списках, включают преимущественно 10 пунктов, которые могут быть названы исчерпывающими, но, вследствие, вероятно, сложности и трудности для использования, так и не вошли в практику ни эпидемиологии, ни какой-либо иной дисциплины, кроме разве что сферы инфекционных патологий [133].

Известный специалист на стыке медико-биологических дисциплин, права, коммерции и политики, D.L. Weed, увлекавшийся в 1980-х гг. “Popperian Epidemiology”, предложил в то время два соответствующих критерия — “Предсказуемость” и “Тестируемость” причинной гипотезы, выводимой из интересующей ассоциации. Незиженность этих критериев показало время, и к ним можно отнести те же контраргументы, что и к подобному же руководящему принципу M. Susser.

Наиболее, на наш взгляд, важными для практики эпидемиологии, радиационной эпидемиологии и для экспертных советов по установлению причинности профессиональных патологий являются малоизвестные критерии P. Cole (1997) [142], разработанные им для судебной практики. Три части подходов, основанных на тех или иных критериях Хилла, важны тем, что они идут от *единственного* эпидемиологического исследования через *цикл* таковых (вкуче с интеграцией данных из иных медико-биологических дисциплин) до самого главного — основанных вновь на крите-

риях Хилла способах оценки *индивидуальной* причинности эффекта. Эти построения дополняют более раннее руководство из Gots R.E., 1986 [169] по установлению вероятностной причинности для индивидуума персонально в медицинской и судебной практике.

Наконец, очень объемный массив представили причинные критерии и сводки руководящих принципов каузальности для экологических дисциплин. Краткий анализ исчерпывающей, на наш взгляд, по ее полноте сводки источников (1979–2020) выявил тотальное доминирование в экологических дисциплинах индуктивных причинных критериев, как исходных, так и в модификациях и с дополнениями, обусловленными спецификой дисциплин. Обнаружились адаптации практически всех известных каузальных схем, начиная от постулатов Генле–Коха до критериев A.B. Hill и M. Susser в разных модификациях, в том числе в международных программах и в практике USEPA. Более того, оказалось, что в рамках программы ВОЗ и иных организаций по химической безопасности критерии Хилла применяются для оценки причинности в опытах на животных для последующей экстраполяции выявленных закономерностей на человека.

Данные по оценке причинности эффектов в экологии, экоэпидемиологии и экотоксикологии, вкупе с использованием критериев Хилла для экспериментов на животных, представляют значительную актуальность не только для радиационной экологии, но и для радиобиологии.

В последующих двух частях настоящего сообщения нами запланировано рассмотреть оставшиеся вопросы: способы рубрикации и определения весомости конкретных критериев, их критику, широту распространения и прочие, не основанные на критериях, способы/модели определения причинности эффектов в медико-биологических дисциплинах.

## ПРИМЕЧАНИЯ

1. Первый автор ключевого пособия 1960 г. [53], Brian MacMahon (1923–2007), очень известен в сфере западной эпидемиологии, и информации про него достаточно [48]. Хотя в имеющихся у нас пяти российских учебниках по эпидемиологии упоминаний о нем нет, согласно ссылке в работе Брико Н.И., 2018 [54] есть русскоязычный перевод 1965 г. названного пособия MacMahon B. et al., 1960 [53] (в Сети, однако, не выявляется). Про третьего автора данной публикации, Johannes Ipsen (1911–1994), нашелся, по крайней мере, некролог [55]. J. Ipsen являлся уроженцем Дании, был первым профессором эпидемиологии этой страны, а в 1938–1970 гг. работал в США [55]. Но про второго автора, Tomas F. Pugh, кото-

рый оказался единственным соавтором В. MacMahon в последующем доработанном пособии от 1970 г. [56], никакие сведения через Интернет не обнаруживаются. Согласно публикациям этого исследователя, извлеченным через PubMed (не приводятся), в 1967 г. и в 1969 г. T.F. Pugh являлся руководителем отдела медицинской статистики в Massachusetts Department of Mental Health, а также профессором эпидемиологии в Harvard School of Public Health. Эти подробности приводятся потому, что очень широко цитируемые пособия [53, 56] (и др. аналогичные от В. MacMahon; ниже) рассматриваются как достижения именно и только В. MacMahon, что бросается в глаза. Возможно, так оно и было, но никому не известный ныне T.F. Pugh числится все же вторым соавтором в двух пособиях. Последняя статья T.F. Pugh в PubMed датирована 1969 г. (далее находятся публикации полного тезки-радиолога).

2. Количество ошибок при цитировании столь значимых трудов В. MacMahon (с различными соавторами) почему-то велико, тем более, что помимо пособий 1960 г. [53] и 1970 г. [56], есть еще аналогичные по теме издания MacMahon B., Trichopolous D., 1996 [57] и MacMahon B., 1997 [58]). Мы не имеем оригинала ни одного издания 1960–1997 гг. (нужные данные из них реконструированы), но ошибки в ссылках, цитировании и даже в смыслах, вполне выявляются. В годах изданий ошиблись авторитеты O.S. Miettinen [52] и D.L. Weed [36], в названии – [59], в числе страниц – [60]. Наконец, что будет рассмотрено ниже, количественно и качественно спутаны материалы по “географическим” критериям и по критериям причинности, представленные в разных изданиях [61, 62]. Почти все приведенные ссылки – весьма авторитетных авторов.

3. Согласно [67], самыми первыми пособиями (или руководствами) были Parkin J. “Epidemiology: or, the remote cause of epidemic...”, 1873 и Vaughan V.C. “Epidemiology and Public Health...”, 1922. Важным является пособие Stallybrass C.O. “The Principles of Epidemiology and the Process of Infection” №, 1931 [71], поскольку эта исследовательница рассмотрела и неинфекционные патологии, указав на “очень заметный рост заболеваемости раком”, который она связала с ростом промышленности [68]. Следует отметить, что пособие Stallybrass C.O., 1931 [71] в 1936 г. было переведено в СССР [72]. Первое отечественное пособие по эпидемиологии увидело свет в конце 1920-х гг. – это Заболотный Д.К., 1927 [73]. Затем были изданы Вогралик Г.Ф. “Учение об эпидемических заболеваниях”, 1935 и Башенин В.А. “Курс общей эпидемиологии”, 1936 (см. в [54, 70]). Что же касается радиационной эпидемиологии, то нам как наиболее раннее известно пособие online Wing S., 1994 [74]. Далее, по нашим данным, идут соответствующие главы в объемных перио-

дических изданиях “Cancer Epidemiology and Prevention” (Boice J.D., Jr., 2006 [75] и Berrington de Gonzalez A. et al., 2018 [76]), а также глава в пособии по общей эпидемиологии Zeeb H. et al., 2014 [77]. Остальные материалы подобного рода учебными не являются, и в большинстве представлены документами международных и имеющих международный авторитет организаций (НКДАР ООН (UNSCEAR), МКРЗ (ICRP), МАИР (IARC), BEIR и COMARE). Фрагменты из радиационной эпидемиологии на русском языке можно найти в первом и третьем томах четырехтомника “Радиационная медицина” (2004 г. и 2002 г. соответственно), в пособиях по радиобиологии (1977–2012) и по радиационной гигиене (2010–2017 гг.). Ссылки на эти известные источники не приводятся.

4. На библиографическом сайте University of North Carolina дана сводка данных для пособий (textbook) по эпидемиологии за 1970–2000 гг. [78], и там представлены не всегда известные издания труда В. MacMahon с соавторами. Учитывая, как сказано (см. прим. 2), наличие ошибок в ссылках у целого ряда авторов, данные для источников [53, 56–58] были уточнены специально.

5. Согласно [80], в MacMahon et al., 1960 [53] предложены критерии для улучшения экологического (корреляционного) дизайна эпидемиологических исследований, годящегося на деле только для формирования гипотез [65, 81–83] (и др., см. также в [5, 8, 9]). Нижеприведенные рассуждения 1960–1967 гг. [53, 80], вероятно, имеют вневременную ценность, и, видимо, обречены на постоянные повторения. Поскольку вновь и вновь, столетие за столетием, наличие простых территориальных корреляций принимается за доказательство причинности, как, к примеру, корреляция между тяжестью заболевания, обусловленного COVID-19, и уровнем витамина D по странам (см. в СМИ). Вспоминаются также исследования частоты рака легкого в зависимости от уровня радона по регионам (см. в [75–77]). Итак (оригинал цитаты не приводится): “Однако могут быть поразительные географические различия в распространенности заболеваний из-за территориального распределения людей, имеющих показатели, являющиеся истинными причинными факторами... Возраст, религия, раса, род занятий и социальный класс — это другие важные характеристики личности, которые также различаются в зависимости от географии. Чтобы справиться с указанными осложняющими (complicating) факторами, В. MacMahon с соавторами в 1960 г. рекомендовали пять критериев (criteria), которые подтверждают выводы о том, что это место связано с заболеванием: 1) высокие показатели частоты патологии должны наблюдаться во всех этнических группах, населяющих пострадавший регион; 2) высокие показатели не будут наблюдаться у

лиц сходных этнических групп, населяющих другие регионы. Анализ по возрасту, полу, социальному классу, личностным и профессиональным характеристикам также должен показывать, что в каждом из этих подклассов в зоне поражения наблюдается более высокий показатель; 3) здоровые люди, попадающие в анализируемый район, заболевают с частотой, аналогичной той, которая наблюдается у коренных жителей; 4) для жителей, покинувших анализируемый район, не будут наблюдаться высокие показатели, а если они пострадали во время эмиграции, у них будут признаки улучшения или выздоровления; 5) для видов, отличных от человека, если они обитают в той же области, будут демонстрироваться (will show) сходные проявления” [80]. Сомнительно, что указанные критерии 1960 г. соблюдались при оценке последствия аварии на Чернобыльской АЭС. (Найти приведенный материал из [80] было затруднительно, потому и показалось уместным его процитировать полностью.)

6. В Интернете есть в продаже бумажные версии пособий В. MacMahon с соавт. 1960–1996 [53, 56, 57] (1997 г. [58] не обнаруживается). Электронные версии представлены только в виде Google-book для 1970 г., причем недоступной свободно в виде страниц и с поиском каждый раз только на три позиции из всех возможных. Но в монографии Michaelson S.M., Lin J.C., 1987 [84] (тоже Google-book) имелось почти полное цитирование трех, и именно трех, как там указывалось, критериев причинности из MacMahon B., Pugh T.F., 1970 [56], хотя и в усеченном виде. Материал из [84] позволил обыграть робота Google-book для MacMahon B., Pugh T.F., 1970 [56], который в конце концов выдал все нужные фрагменты.

7. Уроженец ЮАР, М. Susser пять лет сражался против Германии в составе южноафриканской армии (пехота, артиллерия, авиация [50]), а после Второй мировой войны получил медицинское образование и начал свою медико-санитарную карьеру в “черных” местечках, где нависала связь между состоянием здоровья и социальной несправедливостью [96–98]. Это заложило основы его “социальной эпидемиологии”. Выступая против апартеида, был соратником лидеров АНК во главе с Н. Манделой [50, 96–98] (есть письмо 2001 г. от 83-летнего Н. Манделы к 80-летнему М. Susser [98]). В 1955 г., в связи с репрессиями, вместе с женой (тоже эпидемиолог и соавтор — Zena Stein) эмигрировал в Великобританию, где проводил исследования на факультете социальной и профилактической медицины университета в Манчестере [97, 98]. Формально эпидемиологического образования М. Susser не имел [50] (“эпидемиолог-самоучка” [98]), но в 1965 г., переехав в США, стал заведующим отделом эпидемиологии School of Public Health Колумбийского университета в Нью-Йорке, каковым и оставался до 1978 г.

[50, 96–98]. В 1977 г. основал Gertrude H. Sergievsky Center Колумбийского университета по исследованию развития неврологических расстройств [96, 97] (психиатрическая эпидемиология – сфера деятельности сына, Ezra Susser [97]). М. Susser был директором указанного Центра до 1991 г. (см. на сайте этой организации). Позднее, в 1980–1990-х гг., М. Susser пытался проводить борьбу с эпидемией ВИЧ/СПИДА в США и ЮАР. В 1992–1998 гг. был главным редактором “American Journal of Public Health” [96–98]. Основные публикации М. Susser по проблемам причинности в эпидемиологии увидели свет в 1973–1991 гг.; словарь по причинности для здравоохранения – от 2001 г. [85–88, 99–102].

8. А.М. Lilienfeld (член АН США, с 1970 г. – заведующий кафедрой эпидемиологии Johns Hopkins University) – один из авторов методологий оценки причинности в эпидемиологии хронических заболеваний [2]. В отличие от М.В. Susser, А.М. Lilienfeld (как и В. MacMahon) имел степень магистра по эпидемиологии [50]. В [2, 6–9] нами приводились данные о рассмотрении этим автором в 1957–1959 гг. целых шести критериев: “Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации”, “Специфичность”, “Биологическое правдоподобие” и “Эксперимент”. Это все – “до Хилла” (см. подстраничную сноску выше). Как и М. Susser, А.М. Lilienfeld, являлся участником Второй мировой войны (армия США) [50]. Можно отметить, что ветеранами войны, но – Первой мировой, были и создатели “эпидемиологии первой генерации” [61] Major Greenwood (1880–1949 гг.; медицинская служба, затем корпус боеприпасов армии Великобритании) [103] и А.В. Hill (пилот Великобритании; см. в [2]). Отечественный основатель учения о причинности в медицине Ипполит Васильевич Давыдовский (1887–1968 гг.; соответствующая монография от 1962 г. [104]) в Первую мировую войну был врачом стрелкового полка, а во Вторую мировую войну – главным патологоанатомом эвакогоспиталей с выездами на фронт [105]. Еще один основатель комплекса критериев причинности, Alfred Spring Evans (США; см. ниже), по своей деятельности консультанта имел связи с армией и в конце Второй мировой войны, и в Корейскую войну. Так что в 1983 г. он был избран президентом общества консультантов ВС США [106].

9. “...the epidemiologist’s responsibility to convert epidemiologic data into action” [108].

10. В отечественной эпидемиологической литературе имя М.В. Susser практически не упоминается. Среди всех пособий по эпидемиологии данный автор назван лишь во Власов В.В., 2006 [65], применительно к предмету “Экологическая эпидемиология”. При этом сказано, что термин “Еко-Epidemiology” (или “Екоepidemiology”)

предложен М. Susser вместе с сыном Е. Susser (см. прим. 8) в 1996 г. [65]. Это не так; термин использовался намного ранее – при поиске в PubMed первая работа с термином датируется 1984 г. Кроме того, во Власов В.В., 2006 [65] фамилия “Susser” транслитерируется как “Шуссер”. Вряд ли это правильно: голосовое озвучивание переводчика Google “Susser” с английского и африкаанс звучит как “Cассе(p)”, а с голландского – как “Cуссе(p)”. Еще встретилось единичное русскоязычное упоминание М. Susser при цитировании материала из перевода эпидемиологического словаря J. Last (см. в [1]). Сведений в русскоязычной литературе о монографии на тему причинности в медицине и эпидемиологии Susser M., 1973 [85] не обнаружено.

11. “In addressing the evidence on smoking, the report listed and described (if not very adequately and without citing the literature) five criteria for judging causality in a given association... This codification gave rise to two independent elaborations, one by Hill (10) and the other by myself (85)” [87].

12. “In ignorance of Hill’s paper, I developed my own discussion of causality in order to meet the burgeoning tasks set by the multivariate age of epidemiology then emerging” [87].

13. В который раз [1, 5, 6] представляется уместным процитировать изощрения из работы Greenland S., Robins J.M., 1986 [112] (“бивариантный контрафактический” пример (set) по цитате в [107]), согласно которой для причинности не обязательна и ассоциация. Авторы [112] сделали допущение, что половина индивидуумов в популяции чувствительна к некоему воздействию и может умереть от него, а другая половина может умереть именно из-за отсутствия такого воздействия (от себя представим популяцию, где, скажем, половина – тяжелые наркоманы, необходимая доза зелья для которых смертельна для обычного человека). Если экспозиция распределится по популяции случайным образом, то ожидаемый средний причинный эффект будет равен нулю: не обнаружится никакой ассоциации между воздействием и смертностью в бесконечно большой группе. Но наблюдаемый результат для каждого индивидуума окажется причинно обусловлен фактом подвергания или неподвергания воздействию [107, 112].

14. “Вероятность того, что ассоциация существует, является первым критерием, обычно используемым в причинно-следственной связи в эпидемиологии” (“The probability that an association exists is the first criterion commonly deployed in causal inference in epidemiology”) [101].

15. “Susser’s set of causal criteria prioritizes 3 elements as sine qua non – association, time order, and direction – and then follows with 5 additional elements” [108].



16. “Susser elevated three criteria to the status of absolute requirements: association, time order, and direction” [107].

17. В [5] нами приводился пример из пособия [116]. Допустим, гипотетическое одномоментное кросс-секционное исследование покажет, что в среднем у мужчин частота повышенного артериального давления увеличена сравнительно с женщинами. Отсюда можно сделать предварительный вывод, что пол влияет на артериальное давление, поскольку обратное предположение (что артериальное давление определяет пол) — неправдоподобно.

18. “Predictive performance is defined deductively by the ability of a causal hypothesis drawn from an observed association to predict an unknown fact that is consequent on the initial association” [87].

19. “Hill’s synthesis has remained the major reference for causal inference in epidemiology. His paper was not replaced by later attempts to enrich it (Susser 1977) or supplanted by attempts to restrict causal inferences to observations obtained deductively rather than inductively (Buck 1975; Rothman 1988)” [119].

20. ‘Susser’s historical analysis argues against ossified causal criteria (epidemiologists have modified their causal concepts as the nature of their tasks has changed)’ [31].

21. “In this area, Susser has worked essentially alone to lengthen the list of criteria for judging causality, to arrange the criteria into hierarchical categories, to distinguish their roles in affirming and refuting causality, to explore their interrelations, and to begin to quantify their contributions to causal judgments. As his system of causal criteria becomes more elaborate, however, it has raised questions pertaining to Kuhn’s distinction between the function of scientific criteria as values or as rules” [107]. Томас Сэмюэль Кун (T.S. Kuhn; 1922–1996) — известный философ науки [123]: “Когда исследователи должны выбирать между конкурирующими теориями, два человека, полностью преданные одному и тому же списку критериев выбора, могут, тем не менее, делать разные выводы” (цитировано по [107]).

22. “Susser’s discussion of causal criteria occupies only a brief 22 pages in the original text, but it helped spur a vigorous discussion of the use of such criteria, which has persisted unabated to the present day, including substantial refinements by Susser himself”. “Susser’s elaboration and expansion of this list over the ensuing years [1977–1991] forms the most detailed and prolonged attempt to develop criteria for causality in the field of epidemiology” [107].

23. Пять стратегий доказательности М. Susser из его недоступной монографии удалось реконструировать по пособию 1978 г. [124] (в настоящее время эта Google-book более не обнаруживается). В связи с редкостью материала, уместно кратко привести эти данные, хотя ничего особенного в

них нет. Итак, стратегии по М. Susser из [85]: 1) относится к дизайну исследования; содержит “упрощение условий наблюдений”; 2) включает скрининг причинно-следственных моделей для устранения или, по крайней мере, для измерения посторонних (extraneous) переменных; 3) состоит в “разработке связи между переменными” и включает в себя статистический анализ; 4) использует принципы вероятности для выявления более сильных причинных связей; 5) является субъективной и основывается на причинных критериях. (“The final strategy is judgmental and is based on the sequence, strength, consistency, specificity, and coherence of the associations. Susser concludes: “The process of causal analysis, central to all science, is most crucial where the subjects of study are least biddable... Where landmines are everywhere, one should not venture out without a mine”.) [85] (цитировано по [124]).

24. A.S. Evans, согласно публикации к его 70-летию [106], был универсальным специалистом: “инфекционист, полевой эпидемиолог и лабораторный исследователь, преподаватель и докладчик, писатель и редактор, консультант и советник, организатор и руководитель, историк медицины и философ”. В 1939 г. A.S. Evans поступил в Университет в Буффало. После стажировки в Питтсбурге и ординатуры по внутренним болезням в клинике Нью-Йорка, в 1944 г. проходил армейскую службу: в Японии занимался здравоохранением и эпидемиологией. Затем учился в Йельском (Yale) университете, с какового времени порядка 40 лет занимался инфекционным мононуклеозом. “Реанимировал” и стал главным редактором “The Yale Journal of Biology and Medicine”. Был доцентом медицины в Yale; во время войны в Корее проходил армейскую службу как заведующий лабораторией гепатита в Мюнхене, где проводил клинические и лабораторные исследования, а также изучал передачу инфекций в опытах на животных. В 1952 г. вернулся в США, став профессором и председателем факультета профилактической медицины и директором лаборатории гигиены. Одним из первых применил компьютерную программу для лаборатории общественного здравоохранения. Уже будучи специалистом и руководителем, продолжил обучение в области эпидемиологии и биостатистики. С 1966 г. A.S. Evans стал директором Регионального эталонного банка сыворотки ВОЗ. В 1982 г. был назначен профессором эпидемиологии в Йельском университете (на момент смерти являлся почетным профессором). В 1983 г. был избран президентом Общества консультантов ВС США (консультант армии, ВМФ (атомные подлодки) и NASA). Являлся консультантом Главного хирурга (глава здравоохранения) США, президентом Американского колледжа эпидемиологии и Американского эпидемиологического обще-

ства. Занимался вопросами вирусной этиологии рака (вирус Эпштейн—Барр и др.); много внимания уделил истории причинности инфекционных заболеваний (в частности, истории и модификации постулатов Генле—Коха; см. в [2]) [106, 126]. “Был эффективным посредником между эпидемиологами и биостатистиками инфекционных и хронических заболеваний” [106], на основе чего и разработал свои универсальные постулаты причинности.

25. Наличие постулатов A.S. Evans от 1976 г. [127] в английском оригинале словаря J. Last (имеется 4 издание от 2001 г.) проверено.

26. “Criteria for causation: a unified concept: 1. Prevalence of the disease should be significantly higher in those exposed to the putative cause than in cases controls not so exposed. 2. Exposure to the putative cause should be present more commonly in those with the disease than in controls without the disease when all risk factors are held constant. 3. Incidence of the disease should be significantly higher in those exposed to the putative cause than in those not so exposed as shown in prospective studies. 4. Temporally, the disease should follow exposure to the putative agent with a distribution of incubation periods on a bell shaped curve. 5. A spectrum of host responses should follow exposure to the putative agent along a logical biologic gradient from mild to severe. 6. A measurable host response following exposure to the putative cause should regularly appear in those lacking this before exposure (i.e., antibody, cancer cells) or should increase in magnitude if present before exposure; this pattern should not occur in persons so exposed. 7. Experimental reproduction of the disease should occur in higher incidence in animals or man appropriately exposed to the putative cause than in those not so exposed; this exposure may be deliberate in volunteers, experimentally induced in the laboratory, or demonstrated in a controlled regulation of natural exposure. 8. Elimination or modification of the putative cause or of the vector carrying it should decrease the incidence of the disease (control of polluted water or smoke or removal of the specific agent). 9. Prevention or modification of the host’s response on exposure to the putative cause should decrease or eliminate the disease (immunization, drug to lower cholesterol, specific lymphocyte transfer factor in cancer). 10. The whole thing should make biologic and epidemiologic sense” [127].

27. “Bert Black, a lawyer, and David Lilienfeld, an epidemiologist, have proposed another set of guidelines that need to be fulfilled for epidemiological proof in toxic tort litigation (Black and Lilienfeld, 1984). They term the guidelines the “Henle-Koch-Evans” postulates. They represent what I termed, with tongue-in-cheek, a “Unified Concept of Causation” (Evans, 1976)” [129].

28. “Postulates of causation for occupational disease: 1) Prevalence of the disease should be higher in those exposed to the putative causes in an occupational setting than in those not so exposed either in the same setting or other similar settings; if possible, this should be shown in matched controls. 2) Exposure to the putative cause should be clearly demonstrated by historical and/or laboratory data to have occurred more often in those with the disease than in those without the disease when all other factors are held constant and be shown more likely than not to have caused the disease. 3) Risk of developing the disease should increase with the duration and intensity of exposure to the putative cause. 4) Incidence of the disease should be higher in those exposed to the putative cause than in those not so exposed as shown in prospective studies. 5) Temporally the disease should follow exposure to the putative cause in that workplace and both exposure and disease should be absent prior to starting work in that workplace. 6) Other causes of the same disease outside the workplace should be excluded or, if present, the attributable risk of each exposure assessed. 7) A biological gradient of response to the putative cause should regularly appear or should increase following exposure to the putative causes as shown by objective evidence. 8) Elimination or modification of the putative cause, or the vehicle carrying it, or protection of the worker against it, should decrease the incidence of the disease. 9) Experimental reproduction of the disease should be demonstrated, if possible, in susceptible animals or humans exposed accidentally or deliberately to the putative cause. 10) The relationship between cause and effect should be shown in several studies, make biological and epidemiological sense, and be consistent with the natural history of the disease” [129].

29. “Guidelines for relating a putative virus to a human cancer. Epidemiologic: 1) The geographic distribution of infection with the virus should be similar to that of the tumor with which it is associated when adjusted for the age of infection and the presence of co-factors known to be important in tumor development. 2) The presence of the viral marker (high antibody titers or antigenemia) should be higher in cases than in matched controls in the same geographic setting, as shown in case-control studies. 3) The viral marker should precede the tumor, and a significantly higher incidence of the tumor should follow in persons with the marker than in those without it. 4) Prevention of infection with the virus (vaccination) or control of the host’s response to it (such as delaying the time of infection) should decrease the incidence of the tumor. Virologic: 1) The virus should be able to transform human cells *in vitro* into malignant ones. 2) The viral genome or DNA should be demonstrated in tumor cells and not in normal cells. 3) The virus should be able to induce the tumor in a susceptible experimental animal and neutralization of the virus prior to injection should prevent development of the tumor” [139].

30. Речь, вероятно, только о хронических заболеваниях, и то слишком категорично. Поскольку, например, “фактор чумы” будет вредным и для индивидуума, и для популяции. Чем он может быть “сбалансирован”?

31. “Epidemiological data are, therefore, difficult (possibly impossible) to apply in legal cases about individuals. To quote Evans discussing the issue in the United States of America: “Legal requirements are concerned with the risk in the individual, the plaintiff, and whether the preponderance of evidence supports the conclusion that that exposure ‘more likely than not’ resulted in that illness or injury in that person” (1978, p. 194). Evans contests that a higher order of proof and specificity is required in legal proof than in epidemiological proof, concluding that epidemiological evidence is often inapplicable in this context. Epidemiology is a science based on studies of groups and cannot be directly applicable to individuals, and this is an inherent limitation. Equally, a factor demonstrated to cause a disease in an individual, by a science of individuals, say toxicology or pathology, may not be demonstrable as harmful in the population, possibly because harmful effects are balanced by beneficial ones. This is an inherent limitation of a science of individuals. The problem lies not with epidemiology itself, but with those who apply epidemiology in these circumstances. The law also extrapolates from population data to the individual. The standard of proof in epidemiology is not of a lower order than in law, but it is of a different order and for a different purpose. The problem is that so often the best we can offer the individual is average risk derived from the study of groups similar to that individual. That is a limitation of medical sciences collectively. We now consider how epidemiological guidelines for causality help to analyse the causal basis of associations observed at the population level” [131].

32. На видео 1996 г. [153] выступление Philip Cole посвящено его прогнозу относительно снижения смертности от рака в США в связи с уменьшением частоты курения у населения. Эти данные, в соавторстве с B. Rodu, были опубликованы тогда же, в 1996 г. [154] и развиты (B. Rodu, P. Cole) в 2001 г. [155]. Указывалось на неуклонное снижение смертности от рака в США, начиная с пикового значения в 1991 г., до которого наблюдался рост. Авторы связали тренд в первую очередь с отказом от курения и, затем, с улучшением медицинского обслуживания [154]. В другой работе [155] было указано на рост смертности от рака с 1950 г. по 1990 г. при сопутствующем снижении общей смертности. Однако при исключении рака легкого смертность от всех прочих форм рака непрерывно снижалась с 1950 г. по 1998 г., упав за этот период на 25%. Прогнозная экстраполяция P. Cole и B. Rodu от 1996 г. [154] подтвердилась в 2016 г., когда B. Rodu написал негодующее письмо Онкологическому обществу США (Cancer So-

ciety USA), где спрашивал, почему указанная организация “принимает ключевые элементы выдающейся работы доктора Cole, но игнорирует норму формального цитирования источника?” [156]. Важность данного примечания, хотя и не имеющего прямого отношения к теме нашего сообщения, в том, что в США доньше, начиная с 1991 г., отмечается неуклонное снижение частоты заболеваемости (у мужчин; у женщин — стабилизация) и смертности (оба пола) от рака [157] (и др.), о чем, судя по всему, в российских СМИ не слишком сообщается. Главный онколог России в интервью 2018 г., если верить газете “Коммерсантъ”, утверждал следующее: “...в 2017 году стало еще более понятно, что заболеваемость раком во всем мире растет” [158] (позже в той же газете появились, однако, данные о снижении частоты смертности от рака в США [159]). В России же, согласно данным Росстата, не только не видно увеличения частоты смертности от рака на 100.000 населения, но, скорее, есть тенденция к уменьшению: на 0,8% в 2016 г. сравнительно с 2015 г., на 2,4% в 2017 г. сравнительно с 2016 г., на 0.1% в 2018 г. сравнительно с 2017 г., на 4% в 2020 г. (январь — март) сравнительно с 2019 г. Только в 2019 г. сравнительно с 2018 г. имела прибавка на 1.2% ([https://rosstat.gov.ru/free\\_doc/2020/demo/edn02-20.htm](https://rosstat.gov.ru/free_doc/2020/demo/edn02-20.htm)). Наш анализ официальных данных США [157] (Fig. 7; и др. источники) и России (Росстат) показал, что объявленное в России “чрезвычайное увеличение” частоты онкологии год от года, обусловившее кампанию “по борьбе” с ней, по показателю частоты смертности от рака на 100.000 населения только-только достигло значения для США (около 200 в год), которое, согласно американской статистике, есть результат неуклонного снижения с 1991 г. Конечно, играют роль диагностика и прочие факторы, но — все же.

33. Например, радона на шахтеров [168].

34. “It takes very little in the way of ill-founded testimony by a physician to support a jury’s belief, despite the lack of any scientific validity for that belief” [169].

35. “Can: Can the agent in question produce the disease at issue? 1) Is there substantial and properly relevant animal data? 2) Is there human evidence, particularly epidemiological support? Did: Did it cause it in this case? 1) Have other causes been properly considered and ruled out? 2) Has the exposure been confirmed? 3) Was the exposure sufficient in duration and concentration? 4) Was the clinical pattern appropriate? 5) Is the morphological pattern appropriate? 6) Is the temporal relationship appropriate? 7) Is the latency appropriate?” [169].

36. D.L. Weed закончил университет в Огайо по специальности “инженерия” в 1974 г. и по медицине в 1977 г. Степени магистра общественного здравоохранения (M.P.H.) и PhD по эпидемиологии получил в университете Северной Каролины

в 1980 г. и 1982 г. соответственно. Исследования: причинность в эпидемиологии и в области канцерогенеза, методики оценки и взвешивания доказательств эффектов, этика эпидемиологии и здравоохранения. В 1982–2007 гг. работал в Национальном институте рака (руководитель отдела профилактической онкологии и пр.). Был сопредседателем комитета АН США по “Daubert rule” (правило Дауберта в судах; рассмотрено нами в [3, 8]), а также экспертом Федерального судебного центра в Вашингтоне. Возглавлял Комитет по этике и стандартам практики Американского колледжа эпидемиологии. Является адъюнкт-профессором университетов в Юте и в Нью-Мексико [171, 172]. В настоящее время – независимый научный консультант, основатель и управляющий компании DLW Consulting Services, LLC, предоставляющей экспертные заключения в области причин патологий, методов причинно-следственного вывода, методов доказательства, эпидемиологических и клинических исследований, а также этических норм эпидемиологии и общественного здравоохранения. Компания специализируется на предоставлении экспертных консультаций и рекомендаций по проблемам на стыке здравоохранения, права, коммерции и государственной политики [172].

37. Мы располагаем, по всем признакам, практически полной подборкой оригиналов публикаций по “Popperian Epidemiology”.

38. В [37] приводятся построения индуктивистов, в частности W.C. Salmon [178]. По их воззрениям, ни одна теория не может быть установлена с уверенностью на основе серии подтверждающих примеров, однако вероятность истинности теории возрастает, как сказано, по мере накопления доказательств в ее пользу. Согласно этой позиции, исследователи “начинают с вероятных гипотез и находят их дальнейшее подтверждение положительными подкреплениями, тем самым делая их все более вероятными”. К. Роррег, однако, указывал на трудности с присвоением вероятности научным гипотезам, что соответствует “степени веры в гипотезу”, а также на “внутреннюю противоречивость субъективной вероятности” (см. в [37]). На наш взгляд ясно, что подобные возражения действительны в 99% ситуаций нашей обыденной жизни (т.е. почти ничего сделать невозможно, ибо реальность действий не подтверждена “истинно-научно”), и, потому, вряд ли могут иметь значение для столь практической науки, как эпидемиология. И даже сам подход К. Роррега по выдвижению гипотез, все же, должен основываться на правдоподобии и вероятности (“вере”), а то можно априори принять равными гипотезы, базирующиеся, к примеру, как на астрономии, так и на астрологии. И опровергать их на равных правах, что, ясно, делает

практику научного поиска невозможной из-за бесконечности числа гипотез.

39. “In epidemiology, causality is mostly discussed through the use of certain criteria of causality, originally developed by Hill [10]. Some of these criteria are linked to the design of the studies and can be judged based on quantified information (temporality, the strength of the association, dose-response, and specificity of exposures or outcomes). Other criteria are externally related (consistency with other studies, prediction, relation to health statistics, lack of alternative explanations, and analogy) [200]. “The major causal criteria of temporality, biological plausibility, consistency and lack of alternative explanations are well supported” [201].

40. В работе Cox L., 2018 [265], как и у K.J. Rothman и S. Greenland [16–22] (см. также в [6]), разбираются по отдельности критерии и для каждого находятся порой удивительные в плане изобретательности исключения. Причем L. Cox, с опорой на также неординарного теоретика эпидемиологии и доказательной медицины J.P. Ioannidis [266], пошел еще дальше. Как нами разбиралось ранее [3, 8], для всех эпидемиологов критерий “Сила связи”, в плане большой величины RR, свидетельствует о высокой вероятности истинности ассоциации, поскольку конфаундеры и смещения, как правило, не дают значительного вклада (на это указывал еще J. Cornfield [3, 8, 191]). Но для L. Cox [265] и J.P. Ioannidis [266] высокий риск сразу вызывает подозрения: “Сильная связь воздействие–эффект может – возможно, так оно и есть обычно (Ioannidis J.P., 2016 [266]) – просто отражать сильные смещения выборки или отбора, значительные ошибки и смещения при моделировании исследования, ощутимые случайные исторические тенденции, сильные конфаундеры, ошибки спецификации модели или другие серьезные угрозы для внутренней валидности” [265]. Рассуждения напоминают старинную шутку: “Здравствуйте, дорогой, я столько слышал о вас! – Мало ли что говорят люди – а попробуйте доказать!”. Хотя, конечно, для эпидемиологии R. Doll указывал еще в 1996 г. что все сильные ассоциации уже были открыты в прошлые десятилетия, и наше время – это время слабых ассоциаций [267].

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ СУБЪЕКТИВНЫХ УКЛОНОВ

Конфликт интересов отсутствует. Представленное исследование, выполненное попутно в рамках более широкой бюджетной темы НИР ФМБА России, не поддерживалось никакими иными источниками финансирования. При выполнении работы не имелось временных рамок, официальных требований, ограничений, или же иных внешних объективных либо субъективных вмешивающихся факторов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 1. Постановка проблемы, понятие о причинах и причинности, ложные ассоциации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 1. С. 1–32. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2019. V. 59. № 1. P. 1–32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S1062359019110165>.
2. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 2. Постулаты Генле–Коха и критерии причинности неинфекционных патологий до Хилла // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 4. С. 341–375. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 2. Henle-Koch postulates and criteria for causality of non-communicable pathologies before Hill // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2019. V. 59. № 4. P. 341–375. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S0869803119010065>.
3. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др.* Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 4. С. 5–17. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al.* Strength of association. Report 1. Graduation of relative risk // Medits. Radiologiya. Radiat. Bezopasnost ("Medical Radiology and Radiation Safety", Moscow). 2019. V. 64. № 4. P. 5–17. (In Russ.)] [https://doi.org/10.12737/article\\_5d1adb25725023.14868717](https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717).
4. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Молодцова и др.* Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 12–24. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Molodtsova D.V. et al.* Strength of association. Report 2. Graduation of correlation size // Medits. Radiologiya. Radiat. Bezopasnost ("Medical Radiology and Radiation Safety", Moscow). 2019. V. 64. № 6. P. 12–24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24>.
5. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Критерий Хилла "Временная зависимость". Обратная причинность и ее радиационный аспект // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 2. С. 115–152. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill's criteria 'Temporality'. Reverse causation and its radiation aspect // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2020. V. 60. № 2. P. 115–152. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S1062359020120031>.
6. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Критерий Хилла "Биологическое правдоподобие". Интеграция данных из различных дисциплин в эпидемиологии и радиационной эпидемиологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 5. С. 453–480. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill's criteria "Biological plausibility". The data integration from different disciplines in Epidemiology and Radiation Epidemiology // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2020. V. 60. № 5. P. 453–480. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31857/S0869803120050069>.
7. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Критерий Хилла "Эксперимент". Контрафактический подход в дисциплинах нерадиационного и радиационного профиля // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 6. С. 565–594. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill's criteria "Experiment". The counterfactual approach in non-radiation and radiation sciences // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2020. V. 60. № 6. P. 565–594. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31857/S0869803120060193>.
8. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 1: первые пять критериев Хилла: использование и ограничения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 3, Part 1: first five Hill's criteria: use and limitations // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2021. V. 61. (In Russ.)]
9. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 2: последние четыре критерия Хилла: использование и ограничения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 3, Part 2: last four Hill's criteria: use and limitations // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2021. V. 61. (In Russ.)]
10. *Hill A.B.* The environment and disease: association or causation? // Proc. R. Soc. Med. 1965. V. 58. № 5. P. 295–300. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>
11. *Lilienfeld D.E.* Abe and Yak: The interactions of Abraham M. Lilienfeld and Jacob Yerushalmy in the development of modern epidemiology (1945–1973) // Epidemiology. 2007. V. 18. № 4. P. 507–514. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318063eea8>
12. *Terris M.* The Society for Epidemiologic Research and the future of epidemiology // J. Public Health Policy. 1993. V. 14. № 2. P. 137–148. <https://doi.org/10.2307/3342960>
13. *Parascandola M.* Commentary: smoking, birthweight and mortality: Jacob Yerushalmy on self-selection and the pitfalls of causal inference // Int. J. Epidemiol. С. 1–33. <https://doi.org/10.31857/S086980312002006X>

2014. V. 43. № 5. P. 1373–1377.  
<https://doi.org/10.1093/ije/dyu163>
14. *Reiss J.* Causation, evidence, and inference. New York and London: Routledge, Taylor & Francis Group, 2015. 268 p.  
<https://doi.org/10.4324/9781315771601>
  15. *Martin P., Bladier C., Meek B. et al.* Weight of Evidence for hazard identification: a critical review of the literature // *Environ. Health Perspect.* 2018. V. 126. № 7. Art. 076001.  
<https://doi.org/10.1289/EHP3067>
  16. *Rothman K.* Modern Epidemiology. 1st Edition. – Boston: Little Brown MA., 1986. 358 p.
  17. *Rothman K.J.* Modern Epidemiology. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. 737 p.
  18. *Rothman K.J., Greenland S., Poole C., Lash T.L.* Causation and causal inference // *Modern Epidemiology* / Eds K.J. Rothman, S. Greenland, T.L. Lash. 3rd ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer, 2008. P. 5–31.
  19. *Rothman K.J.* Inferring causal connection – habit, faith or logic? // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 3–12.
  20. *Rothman K.J., Greenland S.* Causation and causal inference in epidemiology // *Am. J. Public Health.* 2005. V. 95. Suppl 1. P. S144–S150.  
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>
  21. *Rothman K., Greenland S.* Hill's Criteria for Causality // *Encyclopedia of Biostatistics*, Online. John Wiley & Sons, Ltd., 2005. 4 p.  
<https://www.rtihs.org/sites/default/files/26902%20Rothman%201998%20The%20encyclopedia%20of%20biostatistics.pdf> (address data 11.12.2020).
  22. *Rothman K.J.* Epidemiology. An Introduction. 2nd ed. Oxford etc.: Oxford University Press Inc., 2012. 268 p.
  23. *Lanes S.F.* The logic of causal inference // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 59–75.
  24. *Lanes S.F.* Error and uncertainty in causal inference // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 173–188.
  25. *Maclure M.* Refutation in Epidemiology: why else not? // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 131–138.
  26. *Poole C.* Induction does not exist in epidemiology, either // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 153–162.
  27. *Burch P.R.* The surgeon general's 'epidemiologic criteria for causality'. A critique // *J. Chronic Dis.* 1983. V. 36. № 12. P. 821–836.  
[https://doi.org/10.1016/0021-9681\(83\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0021-9681(83)90003-6)
  28. *Greenland S., Brumback B.* An overview of relations among causal modelling methods // *Int. J. Epidemiol.* 2002. V. 31. № 5. P. 1030–1037.  
<https://doi.org/10.1093/ije/31.5.1030>
  29. *Phillips C.V., LaPole L.M.* Quantifying errors without random sampling // *BMC Med. Res. Methodol.* 2003. V. 3. Art. 9. 10 p.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-9>
  30. *Phillips C.V.* Quantifying and reporting uncertainty from systematic errors // *Epidemiology.* 2003. V. 14. № 4. P. 459–466.  
<https://doi.org/10.1097/01.ede.0000072106.65262.ae>
  31. *Goodman K.J., Phillips C.V.* Hill's Criteria of Causation // *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science.* V. 1 / Eds B.S. Everit, D.C. Howell. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2005. P. 818–820.
  32. *Vineis P., Kriebel D.* Causal models in epidemiology: past inheritance and genetic future // *Environ. Health.* 2006. V. 5. Art. 21. 10 p.  
<https://doi.org/10.1186/1476-069X-5-21>
  33. *Ecological Causal Assessment* / Eds S.B. Norton, S.M. Cormier, W. Glenn. Suter II. U.S. Environmental Protection Agency. Cincinnati, OH, USA: CRC Press, 2015. 497 p.
  34. *Thompson R.P., Upshur R.E.G.* Philosophy of Medicine. An Introduction. London and New York: Routledge, Taylor & Francis Group, 2018. 194 p.
  35. *Szklo M., Nieto F.J.* Epidemiology. Beyond the Basics. 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2019. 577 p.
  36. *Weed D.L.* Causal criteria and Popperian refutation // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 15–32.
  37. *Weed D.L.* On the logic of causal inference // *Am. J. Epidemiol.* 1986. V. 123. № 6. P. 965–979.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114349>
  38. *Weed D.L., Gorelic L.S.* The practice of causal inference in cancer epidemiology // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996. V. 5. № 4. P. 303–311.
  39. *Weed D.L.* On the use of causal criteria // *Int. J. Epidemiol.* 1997. V. 26. № 6. P. 1137–1141.  
<https://doi.org/10.1093/ije/26.6.1137>
  40. *Weed D.L., Hursting S.D.* Biologic plausibility in causal inference: current method and practice // *Am. J. Epidemiol.* 1998. V. 147. № 5. P. 415–425.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009466>
  41. *Weed D.L.* Epidemiologic evidence and causal inference // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2000. V. 14. № 4. P. 797–807.  
[https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70312-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70312-9)
  42. *Weed D.L.* Interpreting epidemiological evidence: how meta-analysis and causal inference methods are related // *Int. J. Epidemiol.* 2000. V. 29. № 3. P. 387–390.  
<https://doi.org/10.1093/ije/29.3.387>
  43. *Weed D.L.* Causation: an epidemiologic perspective (in five parts) // *J. Law & Policy.* 2003. V. 12. № 1. P. 43–53.  
<http://brooklynworks.brooklaw.edu/jlp/vol12/iss1/3> (address data 11.12.2020).
  44. *Weed D.L.* Precaution, prevention, and public health ethics // *J. Medicine and Philosophy.* 2004. V. 29. № 3. P. 313–332.  
<https://doi.org/10.1080/03605310490500527>
  45. *Weed D.L.* Weight of Evidence: a review of concept and methods // *Risk Anal.* 2005. V. 25. № 6. P. 1545–1557.  
<https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00699.x>
  46. *Weed D.L.* Analogy in causal inference: rethinking Austin Bradford Hill's neglected consideration // *Ann. Epidemiol.* 2018. V. 28. № 5. P. 343–346.  
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.03.004>
  47. *Clarke B.* Philosophy of Medicine. The module for students. #Chapter 3: causation in medicine // *The Uni-*

- versity College London (UCL). Department of Science and Technology Studies. GitHub, Inc, 2020 (the last source in the lecture is dated 2008). <https://github.com/Brendan-Clarke/Philosophy-of-Medicine/blob/master/Chapter%203.md> (address data 11.12.2020).
48. *Trichopoulos D., Cole P., Cook E.F. et al.* Brian MacMahon (1923–2007): founder of modern epidemiology // *Cancer Causes & Control*. 2008. V. 19. № 4. P. 329–337. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9156-3>
  49. *Parascandola M.* The epidemiologic transition and changing concepts of causation and causal inference // *Revue d'histoire des sciences*. 2011/2. V. 64. P. 243–262. <https://doi.org/10.3917/rhs.642.0243>
  50. *Morabia A.* Mervyn Susser, The last of the three American classical epidemiology tenors // *Ann. Epidemiol.* 2015. V. 25. № 2. P. 140–142. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.10.014>
  51. *Saracci R.* Introducing the history of epidemiology // *Teaching Epidemiology. A Guide for Teachers in Epidemiology, Public Health, and Clinical Medicine*. 4th ed. / Eds J. Olsen, N. Greene, R. Saracci, D. Trichopoulos. New York: Oxford University Press, 2015. P. 3–29.
  52. *Miettinen O.S.* On progress in Epidemiologic Academia // *Eur. J. Epidemiol.* 2017. V. 32. № 3. P. 173–179. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0227-1>
  53. *MacMahon B., Pugh T.F., Ipsen J.* Epidemiologic Methods. Boston: Little & Brown, 1960. 312 p. [x + 302 p. согласно источнику <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01556687> (address data 13.12.2020).]
  54. *Брико Н.И.* Теоретические обобщения в эпидемиологии: от истории к современности // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018. Т. 17. № 5. С. 5–16. [Briko N.I. Theoretical generalizations in epidemiology: from history to the present // *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018. V. 17. № 5. P. 5–16. (in Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-5-16>
  55. *Olsen J., Foldspang A.* Orbituary: Johannes Ipsen. 20 May 1911 – 19 May 1994 // *Scand J. Soc. Med.* 1994. V. 22. № 4. P. 16. <https://doi.org/10.1177%2F140349489402200401>
  56. *MacMahon B., Pugh T.F.* Epidemiology: principles and methods. Boston: Little & Brown, 1970. 385 p. [ix + 376 p. согласно источнику <https://www.worldcat.org/title/epidemiology-principles-and-methods/oclc/101510> (address data 13.12.2020).]
  57. *MacMahon B., Trichopoulos D.* Epidemiology: Principles and Methods. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company. 1996. 347 p.
  58. *MacMahon B.* Epidemiology: Principles and Methods. 2nd Ed. Hagerstown MD, Lippincott-Raven, 1997.
  59. *Scheutz F., Poulsen S.* Determining causation in epidemiology // *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1999. V. 27. № 3. P. 161–170. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1999.tb02006.x>
  60. *Frerot M., Lefebvre A., Aho S. et al.* What is epidemiology? Changing definitions of epidemiology 1978–2017 // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 12. Art. e0208442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208442>
  61. *Zhang F.F., Michaels D.C., Mathema B. et al.* Evolution of epidemiologic methods and concepts in selected textbooks of the 20th century // *Soz. Pravntivmed.* 2004. V. 49. № 2. P. 97–104. <https://doi.org/10.1007/s00038-004-3117-8>
  62. *Lagiou P., Adami H.O., Trichopoulos D.* Causality in cancer epidemiology // *Eur. J. Epidemiol.* 2005. V. 20. № 7. P. 565–574. <https://doi.org/10.1007/s10654-005-7968-y>
  63. *Susser M.* Epidemiology in the United States after World War II: the evolution of technique // *Epidemiol. Rev.* 1985. V. 7. P. 147–177. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036280>
  64. *Susser M., Stein Z.* Eras in Epidemiology: The Evolution of Ideas. New York: Oxford University Press. 2009. 368 p.
  65. *Власов В.В.* Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 464 с. [Vlasov V.V. Epidemiology. 2nd Ed., rev. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. (In Russ.)]
  66. *Winkelstein W., Jr.* From the Editor: the first epidemiology textbook? // *Am. J. Epidemiol.* 2002. V. 156. № 7. P. 684. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf108>
  67. *Bracken M.* The first epidemiologic text // *Am. J. Epidemiol.* 2003. V. 157. № 9. P. 855–856. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWG060>
  68. *Lilienfeld D.E.* The first epidemiology textbook, revisited // *Am. J. Epidemiol.* 2003. V. 157. № 9. P. 856–857. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg061>
  69. *Morabia A.* History of epidemiological methods and concepts // *Handbook of Epidemiology*. 2nd Ed. / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. New York-Heidelberg-Dordrecht-London: Springer, 2014. P. 43–74.
  70. *Фролов А.Ф., Орлюк М.И., Задорожная В.И., Ромениц А.А.* Эпидемический процесс гриппа и некоторые факторы биосферы физической природы // *Доп. НАН України*. 2009. № 1. P. 172–176. [Frolov A.F., Orlyuk M.I., Zadorozhnaya V.I., Rominets A.A. Epidemic process of influenza and some biosphere factors of physical nature // *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2009. № 1. P. 172–176. (In Russ.)]
  71. *Stallybrass C.O.* The Principles of Epidemiology and the Process of Infection. London: G. Routledge and Son Ltd, 1931. 696 p.
  72. *Сталлибрасс К.* Основы эпидемиологии: Пер. с англ. В.А. Чернохвостова, Н.А. Яблокова и Л.Я. Кап / Под ред. А.А. Захарова. М.; Л.: Биомедгиз, 1936. 591 с. [Stallybrass C. Fundamentals of Epidemiology: Translated from English by V.A. Chernokhvostov, N.A. Yablokov and L.Ya. Cap / Ed. A.A. Zakharova. Moscow, Leningrad: Biomedgiz, 1936. 591 p. (In Russ.)]
  73. *Заболотный Д.К.* Основы эпидемиологии. М.; Л.: Госиздат, 1927. 207 с. [Zabolotny D.K. Fundamentals of Epidemiology. Moscow, Leningrad: Gosizdat, 1927. 207 p. (In Russ.)]
  74. *Wing S.* Module 4. Basics of radiation epidemiology // *Radiation Health. Effects* / Eds G.M. Burdman, L. Kaplan. Seattle: Hanford Health Information Network, 1994. <http://www.geocities.ws/irradiated45rems/7page6.html> (address data 13.12.2020).



75. *Boice J.D., Jr.* Ionizing Radiation // Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. 3th ed. / Eds D. Schottenfeld and J.F. Fraumeni. New York: Oxford University Press, 2006. P. 259–293.
76. *Berrington de Gonzalez A., Bouville A., Rajaraman P., Schubauer-Berigan M.* Ionizing Radiation // Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Fourth ed. / Eds M.J. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan, C. Haiman, D. Schottenfeld. New York: Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA, 2018. P. 227–248.
77. *Zeeb H., Merzenich H., Wicke H., Blettner M.* Radiation Epidemiology // Handbook of Epidemiology. 2nd ed. / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. New York-Heidelberg-Dordrecht-London: Springer, 2014. P. 2003–2037.
78. Information resources for epidemiologists – textbooks and other books. 20th Anniversary Edition. University of North Carolina at Chapel Hill. School of Public Health, Department of Epidemiology. Fundamentals of epidemiology (EPID 168). 2000. <http://www.epidemiolog.net/epid168/resources/textbooks.htm> (address data 14.12.2020).
79. United States Department of Health, Education and Welfare (USDHEW). Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service Publication No. 1103. Washington DC: U.S. Department of Health, Education and Welfare. 1964. 387 p. <https://biotech.law.lsu.edu/cases/tobacco/nbbmq.pdf> (address data 14.12.2020).
80. *Anderson D.O.* The effects of air contamination on health. Part I // Can. Med. Assoc. J. 1967. V. 97. № 10. P. 528–536.
81. *Bonita R., Beaglehole R., Kjellstrom T.* Basic epidemiology. 2nd ed. World Health Organization, 2006. 212 p.
82. *Gordis L.* Epidemiology. 5th Ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc., 2014. 392 p.
83. *Merrill R.M., Frankenfeld C.L., Freeborne N., Mink M.* Behavioral Epidemiology. Principles and Applications. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2016. 298 p.
84. *Michaelson S.M., Lin J.C.* Biological Effects and Health Implications of Radiofrequency Radiation. New York: Springer US, 1987. 675 c.
85. *Susser M.* Causal Thinking in the Health Sciences: Concepts and Strategies of Epidemiology. New York: Oxford Univ. Press, 1973. 181 p.
86. *Susser M.* Rules of inference in epidemiology // Regul. Toxicol. Pharmacol. 1986. V. 6. № 2. P. 116–128. [https://doi.org/10.1016/0273-2300\(86\)90029-2](https://doi.org/10.1016/0273-2300(86)90029-2)
87. *Susser M.* What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology // Am. J. Epidemiol. 1991. V. 133. № 7. P. 635–648. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115939>
88. *Susser M.* Glossary: causality in public health science // J. Epidemiol. Community Health. 2001. V. 55. № 6. P. 376–378. <https://doi.org/10.1136/jech.55.6.376>
89. *Renton A.* Epidemiology and causation: a realist view // J. Epidemiol. Community Health. 1994. V. 48. № 1. P. 79–85. <https://doi.org/10.1136/jech.48.1.79>
90. *Kleinberg S., Hripcsak G.* A review of causal inference for biomedical informatics // J. Biomed. Inform. 2011. V. 44. № 6. P. 1102–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2011.07.001>
91. *Mandil A.* Causal Inference in Epidemiology. Lession Presentation // High Institute of Public Health. University of Alexandria. <https://ru.scribd.com/doc/306778054/Causal-Inference-in-Epidemiology>. Presentation: [www.pitt.edu/~super4/33011-34001/33971.ppt](http://www.pitt.edu/~super4/33011-34001/33971.ppt) (address data 14.12.2020).
92. *Beyers D.W.* Causal inference in environmental impact studies // J. North Am. Benthol. Soc. 1998. V. 17. № 3. P. 367–373. <https://doi.org/10.2307/1468339>
93. *Meek M.E., Palermo C.M., Bachman A.N. et al.* Mode of action human relevance (species concordance) framework: Evolution of the Bradford Hill considerations and comparative analysis of Weight of Evidence // J. Appl. Toxicol. 2014b. V. 34. № 6. P. 595–606. <https://doi.org/10.1002/jat.2984>
94. USEPA 2016. Framework for incorporating human epidemiologic & incident data in risk assessments for pesticides. Office of Pesticide Programs' U.S. Environmental Protection Agency, 2016. 51 p.
95. USEPA 2005. Guidelines for carcinogen risk assessment. EPA/630/P-03/001B. Washington, DC: Risk Assessment Forum. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency, 2005. 166 p.
96. *Fee E., Brown T.M., Manuelpillai W.* Mervyn Susser (1921–2014): fighter for social justice and pioneer in epidemiology // Am. J. Public Health. 2015. V. 105. № 7. P. 1316. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2015.302633>
97. *Susser E., Galea S.* In Memoriam: Mervyn Susser, MB, BCh, DPH // Am. J. Epidemiol. 2014. V. 180. № 10. P. 961–963. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu282>
98. *Davey Smith G., Susser E., Zena Stein,* Mervyn Susser and epidemiology: observation, causation and action // Int. J. Epidemiol. 2002. V. 31. № 1. P. 34–37. <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.34>
99. *Susser M.* Judgement and causal inference: criteria in epidemiologic studies // Am. J. Epidemiol. 1977. V. 105. № 1. P. 1–15. Reprint: Am. J. Epidemiol. 1995. V. 141. № 8. P. 701–715. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117491>
100. *Susser M.* The logic of Sir Karl Popper and the practice of epidemiology // Am. J. Epidemiol. 1986. V. 124. № 5. P. 711–718. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114446>
101. *Susser M.* Falsification, verification and causal inference in epidemiology: reconsiderations in the light of sir Karl Popper's philosophy // Causal Inference / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 33–57.
102. *Susser M.* Rational science versus a system of logic // Causal Inference / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 189–199.
103. *Farewell V., Johnson T.* Major Greenwood and clinical trials // J. R. Soc. Med. 2017. V. 110. № 11. P. 452–457. <https://doi.org/10.1177/0141076817736028>
104. *Давыдовский И.В.* Проблема причинности в медицине (этиология). М.: Гос. изд-во мед. лит-ры,



1962. 176 с. [Davydovskiy I.V. The Problem of Causality in Medicine (Etiology). Moscow: State. Publishing House of Medical Literature, 1962. 176 p. (In Russ.)]
105. Чекарева Г.А., Мишнев О.Д. И.В. Давыдовский. М.: Медицина, 1980. 79 с. [Chekareva G.A., Mishnev O.D. I.V. Davydovsky. Moscow: Medicine, 1980. 79 p. (In Russ.)]
106. McCollum R.W. Alfred Spring Evans, M.D. A tribute // Yale J. Biol. Med. 1987. V. 60. № 4. P. 303–306.
107. Kaufman J.S., Poole C. Looking back on “causal thinking in the health sciences” // Annu. Rev. Public Health. 2000. V. 21. P. 101–119.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.21.1.101>
108. Gollub E.L., Taleb Z.B. Re: “In memoriam: Mervyn Susser, MB, BCH, DPH” // Am. J. Epidemiol. 2014. V. 180. № 12. P. 1216–1219.  
<https://doi.org/10.1093/aje/kwu335>
109. Blalock H.M. Causal inference in non-experimental research // Chapel Hill, NC: University of North Carolina Press, 1964. 200 p.
110. McGinnis R. Causal inference in non-experimental research. By Hubert M. Blalock, Jr. Chapel Hill: The University of North Carolina Press, 1964 // Social forces. 1966. V. 44. № 4. P. 584–586.  
<https://doi.org/10.2307/2575100>
111. Stallones R.A. The association between tobacco smoking and coronary heart disease. Draft Report of June 28 to the Surgeon General’s Advisory Committee on Smoking and Health. University of Minnesota Archives, Leonard M. Schuman Papers, Box 52, “Cardiovascular”. 1963. (Published in // Int. J. Epidemiol. 2015. V. 44. № 3. P. 735–743.)  
<https://doi.org/10.1093/ije/dyv124>
112. Greenland S., Robins J.M. Identifiability, exchangeability, and epidemiological confounding // Int. J. Epidemiol. 1986. V. 15. № 3. P. 413–419. Репринт: Epidemiol. Perspect. Innov. 2009. V. 6. № 4.  
<https://doi.org/10.1186/1742-5573-6-4>
113. Coughlin S.S. Causal Inference and Scientific Paradigms in Epidemiology. Bentham E-book. 2010. 70 p.  
<https://doi.org/10.2174/97816080518161100101>.  
<https://ebooks.benthamscience.com/book/9781608051816/> (address data 18.12.2020).
114. Aschengrau A., Seage G.R., III. Epidemiology in Public Health. 3rd ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2014. 596 p.
115. Fox G.A. Practical causal inference for ecoepidemiologists // J. Toxicol. Environ. Health. 1991. V. 33. № 4. P. 359–373.  
<https://doi.org/10.1080/15287399109531535>
116. Kestenbaum B. Epidemiology and Biostatistics. An Introduction to Clinical Research. 2nd ed. / Eds N.S. Weiss, A. Shoben. Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2019. 277 p.
117. USEPA 1998. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/R-95/002F. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC: Risk Assessment Forum, 1998. 188 p.
118. USEPA 2000. Stressor Identification Guidance Document. EPA/822/B-00-025. U.S. Environmental Protection Agency. Office of Water and Office of Research and Development. Washington, DC, USA. 246 p.
119. Handbook of Epidemiology. 2nd Ed. / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. New York-Heidelberg-Dordrecht-London: Springer, 2014. 2498 p.
120. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General Rockville, MD: Office of the Surgeon General, US Public Health Service, 2004. 910 p.
121. A Dictionary of Epidemiology / Ed. J.M. Last. Oxford: Oxford University Press, 2001. [Эпидемиологический словарь под редакцией Дж. М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации: Пер. с англ. / Под ред. В.В. Власова (отв. ред.) и др. М.: Открытый институт здоровья в рамках проекта “Глобус”, 2009. 316 с.]
122. A Dictionary of Epidemiology / Ed. M. Porta. 6th ed. New York: Oxford University Press, 2014. 344 p.
123. Kuhn T.S. Objectivity, value judgment, and theory choice // The Essential Tension / Ed. T.S. Kuhn. Chicago: Univ. Chicago Press, 1977. P. 320–343. (Русс. пер.: Кун Т.С. Объективность, ценностные суждения и выбор теории // Современная философия науки. Хрестоматия / Сост. А. А. Печёнкин. М., 1994. С. 37–51. и др. издания)
124. Schwab J.J., Schwab M.E. Sociocultural Roots of Mental Illness. An Epidemiologic Survey. New York: Springer US, 1978. 338 p.
125. Suter G.W. II, Norton S., Cormier S. The science and philosophy of a method for assessing environmental causes // Human Ecol. Risk Assess. 2010. V. 16. № 1. P. 19–34.  
<https://doi.org/10.1080/10807030903459254>
126. Blattner W.A. President’s page — in memoriam: Alfred S. Evans // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. 1996. V. 11. № 4. P. 410.  
<https://doi.org/10.1097/00042560-199604010-00013>
127. Evans A.S. Causation and disease: The Henle–Koch postulates revisited // Yale J. Biol Med. 1976. V. 49. № 2. P. 175–195.
128. Evans A.S. Causation and disease: a chronological journey. The Thomas Parran Lecture // Am. J. Epidemiol. 1978. V. 108. № 4. P. 249–258.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112617>
129. Evans A.S. Causation and Disease: A Chronological Journey. New York: Plenum Medical Book Company, 1993. 238 p.
130. Friis R.H., Sellers T.A. Epidemiology for Public Health Practice. 5th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2014. 804 p.
131. Bhopal R.S. Concepts of Epidemiology: Integrated the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. 3rd ed. Oxford: University Press, 2016. 442 p.
132. Gay J. Clinical Epidemiology & Evidence-Based Medicine Glossary: Terminology Specific to Epidemiology. 2005.  
<http://people.vetmed.wsu.edu/jmgay/courses/GlossEpi-Terminology.htm> (address data 16.09.2019).
133. Шкарин В.В., Ковалишена О.В. Вопросы этиологии новых инфекций // Медицина в Кузбассе. 2013. Т. 12. № 2. С. 13–21. [Shkarin V.V., Kovalishena O.V. Aspects of new infections etiology // Medicine in Kuzbass. 2013. V. 12. № 2. P. 13–21. (In Russ.)]  
<http://globalf5.com/Zhurnaly/Medicina/Medicina-v-Kuzbasse/vypusk-2013-2> (address data 23.12.2020).

134. *Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К.* Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 816 с. [*Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K.* Infectious Diseases and Epidemiology. Textbook for High Schools. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2007 (in Russ.)]
135. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям: Учеб. пособие / Под. ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. 496 с. [Base Epidemiology with the Basics of Evidence-Based Medicine: a Guide to Practical Exercises: textbook / Eds V.I. Pokrovsky, N.I. Brico. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 496 p. (In Russ.)]
136. *Wegman M.E.* Causation and Disease: A Chronological Journey, by Alfred S. Evans, 238 pp, with illus, New York, NY, Plenum Medical Book Co, 1993 // *J. Am. Med. Assoc.* 1994. V. 271. № 8. P. 632–633. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510320074036>
137. *Lilienfeld's Foundations of Epidemiology.* 4th ed. Original Ed. by A.M. Lilienfeld / Eds D. Schneider, D.E. Lilienfeld. New York: Oxford University Press, 2015. 333 p.
138. *Black B., Lilienfeld D.* Epidemiological proof in toxic tort litigation // *Fordham Law Review.* 1984. V. 52. № 5. P. 732–785.
139. *Evans A.S., Mueller N.E.* Viruses and cancer. Causal associations // *Ann. Epidemiol.* 1990. V. 1. № 1. P. 71–92. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(90\)90020-s](https://doi.org/10.1016/1047-2797(90)90020-s)
140. *Carbone M., Klein G., Gruber J., Wong M.* Modern criteria to establish human cancer etiology // *Cancer Res.* 2004. V. 64. № 15. P. 5518–5524. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0255>
141. *Katz D.L., Elmore J.G., Wild D.M.G., Lucan S.C.* *Jekel's Epidemiology, Biostatistics, Preventive Medicine, and Public Health.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2014. 453 p.
142. *Cole P.* Causality in epidemiology, health policy and law // *Environ. Law Rep.* 1997. V. 27. № 6. P. 10279–10285.
143. *Egilman D., Kim J., Biklen M.* Proving causation: the use and abuse of medical and scientific evidence inside the courtroom – an epidemiologist's critique of the judicial interpretation of the Daubert ruling // *Food Drug Law J.* 2003. V. 58. № 2. P. 223–250.
144. *Hollingsworth J.G., Lasker E.G.* The Case against differential diagnosis: Daubert, medical causation. Testimony, and the scientific method // *J. Health Law.* 2004. V. 37. № 1. P. 85–111.
145. *Guzelian P.S., Victoroff M.S., Halmes N.C. et al.* Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for causation // *Hum. Exp. Toxicol.* 2005. V. 24. № 4. P. 161–201. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht517oa>
146. *Field Epidemiology.* 3rd ed. / Ed. M.B. Gregg. Oxford University Press, 2008. 572 p.
147. *Green M.D., Freedman D.M., Gordis L.* Reference guide on epidemiology // *Reference Manual on Scientific Evidence.* 3rd ed. / Ed. Federal Judicial Centre. National Research Council. Washington, DC: Natl. Acad. Press, 2011. P. 549–632. <https://www.fjc.gov/sites/default/files/2012/Sci-Man3D12.pdf> (address data 24.12.2020).
148. *Glass T.A., Goodman S.N., Hernan M.A., Samet J.M.* Causal inference in public health // *Annu. Rev. Public Health.* 2013. V. 34. P. 61–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031811-124606>
149. *Hunter R.J., Jr., Shannon J.H., Amoroso H.J.* How to manage issues relating to the use of trial experts: standards for the introduction of expert testimony through judicial 'Gate-Keeping' and scientific verification // *J. Managem. Strategy.* 2018. V. 9. № 1. 11 p. <https://doi.org/10.5430/jms.v9n1p1>
150. *Cole P.* The epidemiologist as an expert witness // *J. Clin. Epidemiol.* 1991. V. 44. Suppl. 1. P. 35S–39S. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90173-7](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90173-7)
151. Editors' Summary: Philip Cole. Causality in epidemiology, health policy, and law // *Environ. Law Rep.* 1997. V. 27. № 6. P. 10279–10285. <https://elr.info/news-analysis/27/10279/causality-epidemiology-health-policy-and-law> (address data 25.12.2020).
152. Phillip Cole, MD, PhD. Professor Emeritus. Created on March 11th, 2020 // Site "School of Public Health". <https://www.uab.edu/soph/home/search?searchword=cole&searchphrase=all> (address data 25.12.2020).
153. Philip Cole video presentation // Site C-SPAN. Video in the C-SPAN Video Library. <https://www.c-span.org/video/?76808-1/cancer-mortality-rates> (address data 25.12.2020).
154. *Cole P., Rodu B.* Declining cancer mortality in the United States // *Cancer.* 1996. V. 78. № 10. P. 2045–2048. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19961115\)78:10<2045::aid-cnrc3>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19961115)78:10<2045::aid-cnrc3>3.0.co;2-n)
155. *Rodu B., Cole P.* The fifty-year decline of cancer in America // *J. Clin. Oncol.* 2001. V. 19. № 1. P. 239–241. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.1.239>
156. *Rodu B.* Dr. Philip Cole discovered the decline in cancer 20 years ago // Site "Tobacco Truth". Thursday, January 21, 2016. [https://rodutobaccotruth.blogspot.com/2016/01/dr-philip-cole-discovered-decline-in\\_48.html](https://rodutobaccotruth.blogspot.com/2016/01/dr-philip-cole-discovered-decline-in_48.html) (address data 25.12.2020).
157. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer Statistics, 2020 // *CA Cancer J. Clin.* 2019. V. 69. P. 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
158. "Рост заболеваемости раком – это демографическая проблема". Академик Андрей Каприн о шансах вылечить злокачественную опухоль в России // *Коммерсантъ.* № 20 от 05.02.2018. С. 1. [The rise in cancer incidence is a demographic problem. Academician Andrey Kaprin about the chances of curing a malignant tumor in Russia // *Kommersant.* No. 20 dated 02/05/2018. (In Russ.)] <https://www.kommersant.ru/doc/3540087> (address data 27.12.2020).
159. Смертность от рака в США за 25 лет упала на 27% // *Коммерсантъ.* № 1 от 09.01.2019. [Cancer mortality in the United States has dropped by 27% in 25 years' // *Kommersant.* No. 1 dated 09/01/2019. (In Russ.)]

- <https://www.kommersant.ru/doc/3849914> (address data 27.12.2020).
160. *Greenland S.* Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem // *Am. J. Public Health.* 1999. V. 89. № 8. P. 1166–1169. <https://doi.org/10.2105/ajph.89.8.1166>
  161. *Barnes D.W.* Too many probabilities: statistical evidence of tort causation // *Law and Contemporary Problems.* 2001. V. 64. № 4. P. 191–212. <https://doi.org/10.2307/1192295>
  162. *Gori G.B.* Epidemiologic evidence in public and legal policy: reality or metaphor? *Critical Legal Issues.* Washington: Washington Legal Foundation. Working Paper Series No. 124, 2004. 33 p.
  163. *Pearl J.* Causes of effects and effects of causes // *Sociological Methods & Research.* 2015. V. 44. № 1. P. 149–164. <https://doi.org/10.1177/0049124114562614>
  164. *Lagiou P., Trichopoulos D., Adami H.O.* Concepts in cancer epidemiology and etiology // *Textbook of Cancer Epidemiology.* 2nd ed. / Eds H.O. Adami, D. Hunter, D. Trichopoulos. New York etc.: Oxford University Press, 2008. P. 127–152.
  165. *Bae S., Kim H.C., Ye B. et al.* Causal inference in environmental epidemiology // *Environ. Health Toxicol.* 2017. V. 32. Art. e2017015. 4 p. <https://doi.org/10.5620/eh.t.e2017015>
  166. Public Affairs Committee of the Teratology Society. Causation in teratology-related litigation // *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2005. V. 73. № 6. P. 421–423. <https://doi.org/10.1002/bdra.20139>
  167. *Morabia A.* Hume, Mill, Hill, and the sui generis epidemiologic approach to causal inference // *Am. J. Epidemiol.* 2013. V. 178. № 10. P. 1526–1532. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt223>
  168. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. National Research Council, 2006. <http://www.nap.edu/catalog/11340.html> (address data 25.12.2020).
  169. *Gots R.E.* Medical causation and expert testimony // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1986. V. 6. № 2. P. 95–102. [https://doi.org/10.1016/0273-2300\(86\)90026-7](https://doi.org/10.1016/0273-2300(86)90026-7)
  170. *Suter G.W. II.* A chronological history of causation for environmental scientists // *Causal analysis/diagnosis decision information system (CADDIS).* V. 1. Stressor Identification. About Causal Assessment. U.S. Environmental Protection Agency. 2014. Last updated 2018. <https://www.epa.gov/caddis-vol1/about-causal-assessment#tab-3&#hill> (address data 07.01.2020). (Sources form see also in [33].)
  171. *Douglas L.* Weed Founder and Managing Member // *DLW Consulting Services, LLC.* [http://media01.commpartners.com/coke/aug\\_4/Biographies.pdf](http://media01.commpartners.com/coke/aug_4/Biographies.pdf) (address data 26.12.2020).
  172. *Douglas L. Weed, M.D., M.P.H., Ph.D* // Site “DLW Consulting Services, LLC”. <https://douglaslweed.com/> (address data 26.12.2020).
  173. *Weed D.L.* An epidemiological application of Popper’s method // *J. Epidemiol. Community Health.* 1985. V. 39. № 4. P. 277–285. <https://doi.org/10.1136/jech.39.4.277>
  174. *Weed D.L., Trock B.J.* Criticism and the growth of epidemiologic knowledge. (Re: “Popperian refutation in epidemiology”) // *Am. J. Epidemiol.* 1986. V. 123. № 6. P. 1119–1121. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114341>
  175. *Weed D.L.* Criticism and its constraints: a self-appraisal and rejoinder // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 201–207.
  176. *Weed D.L.* Truth, epidemiology, and general causation // *Brook. L. Rev.* 2008. V. 73. № 3. Article 4. P. 943–957. <https://brooklynworks.brooklaw.edu/blr/vol73/iss3/4> (address data 26.12.2020).
  177. *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Epidemiology Resources Inc. Mass., USA, 1988. 207 p.
  178. *Salmon W.C.* The Foundations of Scientific Inference. Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh Press, 1967. 50th Anniversary Edition. Special edition. New Introduction. 2017. 208 p.
  179. *Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al.* Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 1999. V. 28. № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>
  180. *Hoaglin D.C., Hawkins N., Jansen J.P. et al.* Conducting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2 // *Value in Health.* 2011. V. 14. P. 429–437. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.01.011>
  181. *Lewis M.G., Nair N.S.* Review of applications of Bayesian meta-analysis in systematic reviews // *GJMEDPH.* 2015. V. 4. № 1. 9 p. [https://www.researchgate.net/profile/Sreekumaran\\_Nair2/publication/274393040\\_Review\\_of\\_applications\\_of\\_Bayesian\\_meta-analysis\\_in\\_systematic\\_reviews/links/551f69480cf2a2d9e1406ea2/Review-of-applications-of-Bayesian-meta-analysis-in-systematic-reviews.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Sreekumaran_Nair2/publication/274393040_Review_of_applications_of_Bayesian_meta-analysis_in_systematic_reviews/links/551f69480cf2a2d9e1406ea2/Review-of-applications-of-Bayesian-meta-analysis-in-systematic-reviews.pdf) (address data 27.12.2020).
  182. *Berlin J.A., Longnecker M.P., Greenland S.* Meta-analysis of epidemiologic dose-response data // *Epidemiology.* 1993. V. 4. P. 218–228. <https://doi.org/10.1097/00001648-199305000-00005>
  183. *Xu C., Cheng L.L., Liu Y. et al.* Protocol registration or development may benefit the design, conduct and reporting of dose-response meta-analysis: empirical evidence from a literature survey // *BMC Med. Res. Methodol.* 2019. V. 19. № 1. P. 78. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0715-y>
  184. *Olsen J., Jensen U.J.* Causal criteria: time has come for a revision // *Eur. J. Epidemiol.* 2019. V. 34. № 6. P. 537–541. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-00479-x>
  185. *Feinstein A.R.* Clinical biostatistics. XLVII. Scientific standards vs. statistical associations and biologic logic in the analysis of causation // *Clin. Pharmacol. Ther.*

1979. V. 25. № 4. P. 481–492.  
<https://doi.org/10.1002/cpt1979254481>
186. *Sackett D.L.* The diagnosis of causation // Epidemiological Issues in Reported Drug-induced Illnesses – S.M.O.N. and Other Examples / Eds M. Gent, I. Shigematsu. Hamilton, Ontario: McMaster Univ. Lib. Press, 1978. P. 106–117.
187. *Webb P., Bain C.* Essential Epidemiology. An Introduction for Students and Health Professionals. 2nd ed. Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2011. – 445 p.
188. IARC 1987. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs, V. 1 to 42, Lyon 1987. 449 p.
189. IARC 2012. Radiation. A review of human carcinogens. V. 100 D. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France, 2012. 341 p.
190. *Breslow N.E., Day N.E.* Statistical methods in cancer research. V. I. The analysis of case-control studies // IARC Sci. Publ. 1980. V. 32. P. 5–338. <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Statistical-Methods-In-Cancer-Research-Volume-I-The-Analysis-Of-Case-Control-Studies-1980>.
191. *Cornfield J., Haenszel W., Hammond E.C. et al.* Smoking and lung cancer: recent evidence and a discussion of some questions // J. Natl. Cancer Inst. 1959. V. 22. № 1. P. 173–203.  
<https://doi.org/10.1093/jnci/22.1.173>
192. *Breslow N.E., Day N.E., Halvorsen K.T. et al.* Estimation of multiple relative risk functions in matched case-control studies // Am. J. Epidemiol. 1978. V. 108. № 4. P. 299–307.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112623>
193. *Concato J., Shah N., Horwitz R.I.* Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs // N. Engl. J. Med. 2000. V. 342. № 25. P. 1887–1892.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422507>
194. *Renahan A.G., Egger M., Zwahlen M.* Body mass index and cancer risk: the evidence for causal association // BMC Open J. Obes. 2010. V. 2. № 1. P. 12–22.  
<https://doi.org/10.2174/1876823701002010012>
195. Guidelines for the Evaluation of Chemicals for Carcinogenicity. Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. Department of Health. Report on Health and Social Subjects. London: HMSO, 1991. 80 p.
196. *Celentano D.D., Szklo M.* Gordis Epidemiology. 6th ed. Elsevier, Inc., 2019. 420 p.
197. *Gordis L., Kleinman J.C., Klerman L.V. et al.* Criteria for evaluating evidence regarding the effectiveness of prenatal interventions // New Perspectives on Prenatal Care / Eds I.R. Merkatz, J.E. Thompson. New York: Elsevier, 1990. P. 31–38.
198. *Gordis L.* Challenges to epidemiology in the coming decade // Am. J. Epidemiol. 1980. V. 112. № 2. P. 315–321.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112997>
199. *Gordis L.* Challenges to epidemiology in the next decade // Am. J. Epidemiol. 1988. V. 128. № 1. P. 1–9.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114931>
200. *Lund E., Dumeaux V.* Systems epidemiology in cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008. V. 17. № 11. P. 2954–2957.  
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0519>
201. *Pickett K.E., Wilkinson R.G.* Income inequality and health: a causal review // Soc. Sci. Med. 2015. V. 128. P. 316–326.  
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.12.031>
202. *Sonich-Mullin C., Fielder R., Wiltse J. et al.* International Programme on Chemical Safety. IPCS conceptual framework for evaluating a mode of action for chemical carcinogenesis // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2001. V. 34. № 2. P. 146–152.  
<https://doi.org/10.1006/rtph.2001.1493>
203. *Suter G.W. II, Norton S.B., Cormier S.M.* A methodology for inferring the causes of observed impairments in aquatic ecosystems // Environ. Toxicol. Chem. 2002. V. 21. № 6. P. 1101–1111.  
<https://doi.org/10.1002/etc.5620210602>
204. *Seed J., Carney E.W., Corley R.A. et al.* Overview: using mode of action and life stage information to evaluate the human relevance of animal toxicity data // Crit. Rev. Toxicol. 2005. V. 35. № 8–9. P. 664–672.  
<https://doi.org/10.1080/10408440591007133>
205. *Boobis A.R., Cohen S.M., Dellarco V. et al.* IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans // Crit. Rev. Toxicol. 2006. V. 36. № 10. P. 781–792.  
<https://doi.org/10.1080/10408440600977677>
206. *Renahan A.G.* Impact of excess weight on cancer prognosis // OPAC2 conference. London 2nd September, 2016. Health e-Research Centre, 2016. 26 slides. [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/ps-wof-web-dev/site\\_media/uploads/ProfAndrewRenahan.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/ps-wof-web-dev/site_media/uploads/ProfAndrewRenahan.pdf) (address data 30.12.2020).
207. *Renahan A.G., Soerjomataram I.* Obesity as an avoidable cause of cancer (attributable risks) // Obesity and Cancer / Eds T. Pischon, K. Nimsch. Springer, 2016. P. 243–256.
208. *Arnold M., Renahan A.G., Colditz G.* Excess weight as a risk factor common to many cancer sites: words of caution when interpreting meta-analytic evidence // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2017. V. 26. № 5. P. 663–665.  
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0940>
209. *Lawlor D.A., Davey Smith G., Kundu D. et al.* Those confounded vitamins: what can we learn from the differences between observational versus randomised trial evidence? // Lancet. 2004. V. 363. № 9422. P. 1724–1727.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16260-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16260-0)
210. *Andreasen C.M., Jurik A.G., Glerup M.B. et al.* Response to early-onset pamidronate treatment in chronic nonbacterial osteomyelitis: a retrospective single-center study // J. Rheumatol. 2019. V. 46. № 11. P. 1515–1523.  
<https://doi.org/10.3899/jrheum.181254>
211. *Durantez F.D., Dovale M.F., Crivell M.L. et al.* The long-term results of the surgical treatment of gastro-

- esophageal reflux by the pexis of the round ligament // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 1991. V. 79. № 3. P. 177–180. (In Spain. English abstract.)
212. *Елизаветина Г.А.* Эволюция взглядов на этиологию, патогенез и лечение синдрома раздраженного кишечника // *Мед. совет.* 2015. № 13. С. 86–89. [*Elizavetina G.A.* Evolution of views on the etiology, pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome // *Meditsinskiy sovet* (Medical Council). 2015. № 13. P. 86–89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-13-86-89>
  213. *Westman W.E.* Oxidant effects on californian coastal sage scrub // *Science*. 1979. V. 205. № 4410. P. 1001–1003. <https://doi.org/10.1126/science.205.4410.1001>
  214. *Hackney J.D., Linn W.S.* Koch's postulates updated: a potentially useful application to laboratory research and policy analysis in environmental toxicology // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979. V. 119. № 6. P. 849–852. <https://doi.org/10.1164/arrd.1979.119.6.849>
  215. *Woodman J.N., Cowling E.B.* Airborne chemicals and forest health // *Environ. Sci. Technol.* 1987. V. 21. № 2. P. 120–126. <https://doi.org/10.1021/es00156a001>
  216. *Suter G.W. II.* Use of biomarkers in ecological risk assessment // *Biomarkers of Environmental Contamination* / Eds J.F. McCarthy, L.L. Shugart. Lewis Publishers, Ann. Arbor MI, 1990. P. 419–426.
  217. USEPA 1992. Framework for ecological risk assessment. EPA/630/R-92/001. Risk Assessment Forum, U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC, 1992. 41 p.
  218. *Cowling E.B.* The performance and legacy of NAPAP // *Ecol. Appl.* 1992. V. 2. № 2. P. 111–116. <https://doi.org/10.2307/1941766>
  219. *Mostellar F., Tukey J.W.* Data Analysis and Regression: A Second Course in Statistics. Addison-Wesley, Reading, Massachusetts, USA, 1977. 588 p.
  220. *Suter G.W. II.* Retrospective risk assessment // *Ecological Risk Assessment* / Eds G.W. Suter, L.W. Barnt-house. Boca Raton, FL, USA: Lewis Publishers, 1993. P. 311–364.
  221. *Lowell R.B., Culp J.M., Dube M.G.* A Weight-of-Evidence approach for Northern river risk assessment: integrating the effects of multiple stressors // *Environ. Toxicol. Chem.* 2000. V. 19. № 4. P. 1182–1190. <https://doi.org/10.1002/etc.5620190452>
  222. *Chapman P.M.* Extrapolating laboratory toxicity results to the field // *Environ. Toxicol. Chem.* 1995. V. 14. № 6. P. 927–930. <https://doi.org/10.1002/etc.5620140601>
  223. *Kapustka L.A.* Plant ecotoxicology: the design and evaluation of plant performance in risk assessments and forensic ecology // *Environmental Toxicology and Risk Assessment: Fourth Volume* / Eds T.W. La Point, F.T. Price, E.E. Little. ASTM STP 1262. Philadelphia, PA: American Society for Testing and Materials, 1996. P. 110–121.
  224. *Stewart-Oaten A.* Problems in the analysis of environmental monitoring data // *Detecting Environmental Impacts* / Eds R.J. Schmitt, C.W. Osenberg. New York NY: Academic Press, 1996. P. 109–131.
  225. *Faustman E.M., Gohlke J.M., Ponce R.A. et al.* Experimental approaches to evaluate mechanisms of developmental toxicity Handbook of Developmental Toxicology / Ed. R.D. Hood. 2nd ed. New York: CRC Press, 1997. P. 13–41. 2006. P. 15–60.
  226. *Gilbertson M.* Advances in forensic toxicology for establishing causality between Great Lakes epizootics and specific persistent toxic chemicals // *Environ. Toxicol. Chem.* 1997. V. 16. № 9. P. 1771–1778. <https://doi.org/10.1002/etc.5620160902>
  227. *Sindermann C.J.* The search for cause and effect relationship in marine pollution studies // *Marine Pollut. Bull.* 1997. V. 34. P. 218–221.
  228. *Suter G.W. II.* Retrospective assessment, ecoepidemiology, and ecological monitoring // *Handbook of Environmental Risk Assessment and Management* / Ed. P. Calow P. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1998. P. 177–217.
  229. International Programme on Chemical Safety (IPCS). IPCS workshop on issues in cancer risk assessment. Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research. Hannover, Germany, 27–30 January 1998. Geneva: World Health Organization, 1998. 11 p.
  230. International Programme on Chemical Safety (IPCS). IPCS workshop on developing a conceptual framework for cancer risk assessment. Lyon, France, 16–18 February 1999. IPCS/99.6. Meeting Report. Geneva: World Health Organization, 1999. 17 p.
  231. UNEP/WHO 2002. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disrupters / Eds T. Damstra., S. Barlow., A. Bergman et al. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (WHOIPCS). Geneva: World Health Organization, 2002. 180 p.
  232. *Suter G.W. II, Efromson R.A., Sample B.E., Jones D.S.* Ecological Risk Assessment of Contaminated Sites. CRC Press, Boca Raton, 2000. 460 p.
  233. *Chapman P.M., McDonald B.G., Lawrence G.S.* Weight-of-Evidence issues and frameworks for sediment quality (and other) assessments // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2002. V. 8. № 7. P. 1489–1515. <https://doi.org/10.1080/20028091057457>
  234. *Burton G.A. Jr, Chapman P.M., Smith E.P.* Weight of Evidence approaches for assessing ecosystem impairment // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2002a. V. 8. № 7. P. 1657–1674. <https://doi.org/10.1080/20028091057547>
  235. *Burton G.A. Jr, Batley G.E., Chapman P.M. et al.* A Weight-of-Evidence framework for assessing sediment (or other) contamination: Improving certainty in the decision-making process // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2002b. V. 8. № 7. P. 1675–1696. <https://doi.org/10.1080/20028091056854>
  236. *Forbes V.A., Calow P.* Applying Weight of Evidence in retrospective ecological risk assessment when quantitative data are limited // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2002. V. 8. № 7. P. 1625–1640. <https://doi.org/10.1080/20028091057529>
  237. *Newman M.C., Evans D.A.* Enhancing belief during causality assessments: cognitive idols or Bayes's theorem // *Coastal and Estuarine Risk Assessment* / Eds

- M.C. Newman, M.H. Roberts Jr., R.C. Hale. Boca Raton FL: Lewis Publishers, 2002. P. 73–96.
238. Newman M.C., Zhao Y., Carriger J.F. Coastal and estuarine ecological risk assessment: the need for a more formal approach to stressor identification // *Hydrobiologia*. 2007. V. 577. P. 31–40.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6008-3\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6008-3_4)
239. Meek M.E., Bucher J.R., Cohen S.M. et al. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action // *Crit. Rev. Toxicol.* 2003. V. 33. № 6. P. 591–653.  
<https://doi.org/10.1080/713608373>
240. Schoeny R., Haber L., Dourson M. Data considerations for regulation of water contaminants // *Toxicology*. 2006. V. 221. № 2–3. P. 217–224.  
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.01.019>
241. Boobis A.R., Doe J.E., Heinrich-Hirsch B. et al. IPCS framework for analyzing the relevance of a noncancer mode of action for humans // *Crit. Rev. Toxicol.* 2008. V. 38. № 2. P. 87–96.  
<https://doi.org/10.1080/10408440701749421>
242. Hewitt L.M., Dube M.G., Culp J.M. et al. A proposed framework for investigation of cause for environmental effects monitoring // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2003. V. 9. № 1. P. 195–211.  
<https://doi.org/10.1080/713609859>
243. Hewitt L.M., Dube M.G., Ribey S.C. et al. Investigation of cause for pulp and paper environmental effects monitoring // *Water Quality Res. J. Canada*. 2005. V. 40. № 3. P. 261–274.  
<https://doi.org/10.2166/wqrj.2005.032>
244. Moraes R., Gerhard P., Andersson L. et al. Establishing causality between exposure to metals and effects on fish // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2003. V. 9. № 1. P. 149–169.  
<https://doi.org/10.1080/713609857>
245. Adams S.M. Establishing causality between environmental stressors and effects on aquatic ecosystems // *Hum. Ecol. Risk*. 2003. V. 9. № 1. P. 17–35.  
<https://doi.org/10.1080/713609850>
246. Collier T.K. Establishing causality between contaminants and biological effects in field studies // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2003. V. 9. № 1. P. 259–266.  
<https://doi.org/10.1080/713609862>
247. Landis W.G. Ecological risk assessment conceptual model formulation for nonindigenous species // *Risk Anal.* 2004. V. 24. № 4. P. 847–858.  
<https://doi.org/10.1111/j.0272-4332.2004.00483.x>
248. Landis W.G. Regional Scale Ecological Risk Assessment Using the Relative Risk Model. CRC Press, Boca Raton FL, 2005. 324 p.
249. USEPA 2006. A framework for assessing health risks of environmental exposures to children. EPA/600/R-05/093F. Washington, DC: National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency, 2006. 145 p.
250. Norris R., Nichols S., Ransom G. et al. Causal criteria analysis. Methods manual. A systematic approach to evaluate causality in environmental science. Cooperative Research Centre for Freshwater Ecology (CRCFE). eWater CRC, 2008. 33 p.
251. USEPA 2009. Integrated science assessment for particulate matter [EPA Report]. EPA/600/R-08/139F. Research Triangle Park, NC: U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment, 2009. 1071 p.
252. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Framework for the integration of human and animal data in chemical risk assessment. TR. Brussels, Belgium: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, 2009. 124 p.
253. Cormier S.M., Suter G.W. II, Norton S.B. Causal characteristics for ecopidemiology // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2010. V. 16. № 1. P. 53–73.  
<https://doi.org/10.1080/10807030903459320>
254. Shrader-Frechette K., ChoGlueck C. Pesticides, neurodevelopmental disagreement, and Bradford Hill's guidelines // *Accountability in Research*. 2017. V. 24. № 1. P. 30–42.  
<https://doi.org/10.1080/08989621.2016.1203786>
255. OECD 2012. Proposal for a template and guidance on developing and assessing the completeness of adverse outcome pathways. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2012. 17 p.  
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/49963554.pdf> (address data 11.02.2020).
256. OECD 2018. Users' handbook supplement to the guidance document for developing and assessing AOPs. OECD Series on Testing & Assessment No. 233. Paris: OECD Publishing, 2018. 62 p.  
[https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MO-NO\(2016\)12/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MO-NO(2016)12/en/pdf) (address data 11.02.2020).
257. ANSES 2012. Avis et rapport de l'ANSES relatif à l'Etude des liens entre facteurs de croissance, consommation de lait et de produits laitiers et cancers. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Maisons-Alfort, France: ANSES. Avis de l'Anses. Saisine No 2009-SA-0261, 2012. 199 p. (In French.)
258. ANSES 2016. Exposition aux radiofréquences et santé des enfants Avis de l'ANSES Rapport d'expertise collective. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail, 2016. 274 p. (In French.)
259. Rhomberg L.R., Goodman J.E., Bailey L.A. et al. A survey of frameworks for best practices in weight-of-evidence analyses // *Crit. Rev. Toxicol.* 2013. V. 43. № 9. P. 753–784.  
<https://doi.org/10.3109/10408444.2013.832727>
260. Meek M.E., Boobis A., Cote I. et al. New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis // *J. Appl. Toxicol.* 2014a. V. 34. № 1. P. 1–18.  
<https://doi.org/10.1002/jat.2949>
261. Russom C.L., LaLone C.A., Villeneuve D.L., Ankley G.T. Development of an adverse outcome pathway for acetylcholinesterase inhibition leading to acute mortality // *Environ. Toxicol. Chem.* 2014. V. 33. № 10. P. 2157–2169.  
<https://doi.org/10.1002/etc.2662>
262. Ксенофонтова О.Ю., Абросимова О.В., Анохина Т.В., Тихомирова Е.И. Экологическая эпидемиология: Учебно-методическое пособие для студентов биологического факультета. Саратов, 2015. 73 с. [Kse-

- nofontova O.Yu., Abrosimova O.V., Anokhina T.V., Tikhomirova E.I.* Environmental Epidemiology: Study guide for students of the Faculty of Biology. Saratov, 2015. 73 p. (In Russ.) <https://docplayer.ru/42157802-Ekologicheskaya-epidemiologiya.html> (address data 11.02.2020).
263. USEPA 2015. Preamble to the Integrated Science Assessments. EPA/600/R-15/067. National Center for Environmental Assessment, RTP Division, Office of Research and Development. U.S. Environmental Protection Agency, 2015. 35 p.
264. USEPA 2020. Science Advisory Board (SAB) consideration of the scientific and technical basis of EPA's proposed rule titled 'Increasing consistency and transparency in considering benefits and costs in the clean air act rulemaking process'. EPA-SAB-20-012. U.S. Environmental Protection Agency, 2020. 21 p.
265. Cox L. Modernizing the Bradford Hill criteria for assessing causal relationships in observational data // *Crit. Rev. Toxicol.* 2018. V. 48. № 8. P. 682–712. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1518404>
266. Ioannidis J.P. Exposure-wide epidemiology: revisiting Bradford Hill // *Statist Med.* 2016. V. 35. № 11. P. 1749–1762. <https://doi.org/10.1002/sim.6825>
267. Doll R. Weak associations in epidemiology: importance, detection, and interpretation // *J. Epidemiol.* 1996. V. 6. № 4. Suppl. P. S11–S20. [https://doi.org/10.2188/jea.6.4sup\\_11](https://doi.org/10.2188/jea.6.4sup_11)
268. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex E. Effects of ionizing radiation on non-human biota. New York: United Nations, 2008. P. 221–313.

## Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 4, Part 1: Post Hill Criteria and Ecological Criteria

A. N. Koterov<sup>a, #</sup> and L. N. Ushenkova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>#</sup> E-mail: [govorilga@inbox.ru](mailto:govorilga@inbox.ru)

Part 1 of Report 4 is devoted to the development and modifications of causal criteria after A.B. Hill (1965). Criteria from the textbook B. MacMahon et al. (1970–1996), regarded as the first for the modern epidemiology, were considered and it was found that, despite the frequent mention of this source in relation to the theme, the named researchers did not offer anything new. A similar situation emerged with the criteria of M. Susser: the three obligatory points of this author "Association" (or "Probability" of causality), "Temporal order" and "Direction of effect" are trivial, and two more special criteria, which are the development of "Popperian Epidemiology", i.e. "Survivability" of the hypothesis when it is tested by different methods (included in the refinement in Hill's criterion "Consistency of association") and "Predictive performance" of the hypothesis are more theoretical and hardly applicable for the practice of epidemiology and public health. The same restrictions apply to the similar "Popperian" criteria of D.L. Weed "Predictability" and "Testability" of the causal hypothesis. The universal postulates of A.S. Evans for infectious and non-infectious pathologies, although they can be considered exhaustive, due, probably, to the complication of the 10-point complex, neither epidemiology nor any other discipline practice not used, except for the field of infectious pathologies. The most important are the little-known criteria of P. Cole (1997) for medical and forensic practice. The three parts of Hill's criterion-based approaches are important in that they go from a single epidemiological study through a cycle of studies (coupled with the integration of data from other biomedical disciplines) to re-based Hill's criteria for assessing the individual causality of an effect. These constructs complement the earlier guidance from R.E. Gots (1986) on establishing probabilistic personal causation. The collection of causal criteria and guidelines for environmental disciplines (Ecology of biota, human Ecoepidemiology and human Ecotoxicology) were considered. For a complete, apparently, base of sources (1979–2020), the total dominance of inductive causal criteria, both initial and in modifications and with additions, was revealed. Adaptations of all known causal schemes based on guidelines have been found, from Henle-Koch postulates to A.B. Hill and M. Susser, including in the international programs and practice of the U.S. Environmental Protection Agency. The Hill Criteria are used by the WHO and other organizations on chemical safety (IPCS) to assess causality in animal experiments for subsequent extrapolation to humans. Data on the assessment of the causality of effects in Ecology, Ecoepidemiology, and Ecotoxicology, together with the use of Hill's criteria for animal experiments, are of significant relevance not only for Radiation Ecology, but also for Radiobiology.

**Keywords:** criteria for causality, the Hill criteria, M. Susser criteria, D.L. Weed criteria, A.S. Evans postulates, P. Cole criteria, ecological criteria

---

**РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ  
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ**

---

УДК 591.111.1:577.2:57.084.1:599.323.4:616-006.6:616.62:615.849:539.1.047

**ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК  
И ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ  
В РАННИЕ СРОКИ РАЗВИТИЯ ЛУЧЕВОГО ЦИСТИТА У КРЫС****© 2022 г. И. Н. Васильева<sup>1,\*</sup>, О. В. Корытов<sup>2</sup>, С. Д. Иванов<sup>1</sup>, А. Л. Семёнов<sup>1</sup>,  
В. Г. Беспалов<sup>1</sup>, Л. И. Корытова<sup>2</sup>**<sup>1</sup> НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: iravasilyeva@hotmail.com

Поступила в редакцию 11.01.2021 г.

После доработки 15.12.2021 г.

Принята к публикации 22.12.2021 г.

Задачей настоящего исследования было выявление показателя, который будет изменяться в ближайшие сроки после облучения и может быть использован для ранней (в течение 6–24 ч) диагностики инициации цистита как осложнения, возникающего при лучевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями органов малого таза. Вновь разработанная нами модель радиационно-индуцированного цистита основана на однократном облучении области мочевого пузыря крыс на линейном ускорителе электронов “Axesse” (“Elekta”, Швеция) с энергией квантов 6 МэВ в дозе 25 Гр при мощности дозы 4.50 Гр/мин. Ранние эффекты оценивали по изменению в периферической крови общего количества лейкоцитов и их фракций, концентрации внеклеточной ДНК (вкДНК), а также холестерина, гамма-глутамилтрансферазы, мочевины и щелочной фосфатазы сыворотки через 6 и 24 ч после облучения. Через 6 ч после воздействия наблюдалось уменьшение общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов ( $16.06 \pm 1.83$  до  $10.57 \pm 1.06$ ; с  $11.44 \pm 1.30$  до  $5.84 \pm 0.47$ ; с  $0.51 \pm 0.08$  до  $0.32 \pm 0.03$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) соответственно), а спустя 24 ч снижалось также число гранулоцитов с  $4.11 \pm 0.57$  до  $2.14 \pm 0.15$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ). Через 6 и 24 ч после облучения наблюдалось повышение концентрации вкДНК сыворотки крови с  $7.70 \pm 0.55$  до  $11.20 \pm 1.33$  нг/мкл, нормализующееся к 48 ч, прошедшим после перенесенного воздействия. ВкДНК является показателем гибели клеток при локальном воздействии радиации и может быть перспективным ранним неинвазивным маркером развития лучевого цистита, что, вероятно, окажется важным в выборе средств профилактики возникновения лучевой патологии.

**Ключевые слова:** локальное облучение мочевого пузыря крыс, лучевой цистит, лейкоциты и их фракции, внеклеточная ДНК

DOI: 10.31857/S0869803122020102

Лучевая терапия при лечении больных злокачественными новообразованиями малого таза — предстательной железы, шейки матки, эндометрия и прямой кишки — в 5–15% случаев ее применения приводит к осложнениям в виде лучевого цистита [1, 2]. Даже при современных методах формирования поля облучения не всегда удается избежать ранних (<90 дней после начала терапии) и отсроченных (>90 дней) осложнений, поражающих мочевой пузырь. Разработка неинвазивного показателя для ранней диагностики лучевого цистита имеет исключительно важное значение, так как эта патология серьезно влияет на качество жизни.

Патофизиологию лучевого цистита связывают с гибелью клеток вследствие повреждения ДНК и увеличения проницаемости клеточных мембран.

Полагают, что к осложнениям приводит восприимчивость уротелия мочевого пузыря к радиационному поражению [3], а также снижение сосудистой и клеточной плотности как в уротелиальном, так и в гладкомышечном слоях мочевого пузыря [2]. В настоящее время в качестве одного из ранних неинвазивных (или минимально инвазивных) показателей, связанных с клеточной гибелью, рассматривается внеклеточная ДНК (вкДНК). Повышенные количества вкДНК свидетельствуют о наличии в организме очагов воспаления и являются маркерами патологий, в частности, предстательной железы как в клинике, так и в эксперименте [4].

Вместе с тем в области таза размещено около 50% всей костномозговой ткани [5, 6]. В ряде случаев, например, при лечении рака шейки матки,



показана корреляция между дозой облучения и цитотоксичностью [5]. Однако при выполнении клинических исследований обычно рассматривают лишь количества форменных элементов крови в еженедельных образцах, сдаваемых пациентами до радиационной терапии и в процессе ее прохождения [5, 6].

При тотальном облучении крыс в дозе 7 Гр было показано значимое снижение общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов через 24 ч после воздействия, сохранявшееся на протяжении 7 и 15 сут [7]. Ранее в эксперименте, основанном на облучении всего тела крыс (от 2 до 100 Гр с мощностью дозы 1.6 Гр/мин), нами был установлен рост концентрации вкДНК в плазме крови в зависимости от дозы радиационного воздействия [8]. Рассматриваемый показатель возрастал в течение 1–5 ч после действия ионизирующего излучения, затем снижался и спустя 24 ч возвращался к исходным значениям (исключение составляют животные, облученные в дозе 100 Гр) [9]. Наблюдаемое увеличение концентрации вкДНК происходило за счет возрастания содержания специфических для апоптоза низкомолекулярных фрагментов [8, 9]. Возможность использования количественного определения вкДНК для оценки степени лучевого поражения организма и прогноза состояния пациентов, перенесших радиотерапию, рассмотрена в приведенных работах [8, 9]. Полагают, что основным источником вкДНК являются гемопоэтические клетки, погибшие путем апоптоза, некроза или иным способом. Современные технологии позволяют судить о тканевой принадлежности вкДНК путем сопоставления эпигенетических особенностей ДНК генома клеток и вкДНК [10, 11]. Так, вкДНК здоровых доноров происходит в основном из клеток миелоидного ряда: на 32% из ДНК гранулоцитов, на 30% из предшественников эритроцитов, 12% – из лимфоцитов, 11% – из моноцитов, кроме того, к источникам вкДНК относятся эндотелиальные клетки (9%), 1% – гепатоциты (1%) и 5% приходится на другие клетки организма [10, 11].

Ионизирующее излучение вызывает повреждение клеток как в результате прямого воздействия на ДНК и другие внутриклеточные компоненты, так и косвенного действия, опосредованного свободными радикалами. Последнее приводит к образованию пероксидных соединений в липидах и нарушению структуры клеточных мембран [7, 8, 12]. В результате увеличивается приток тканевого холестерина в сыворотку [7, 8, 12]. Возрастание уровня холестерина в сыворотке, обнаруживаемое через 1 сут после тотального облучения крыс в дозе 7 Гр, сохранялось также через 7 и 15 сут [7]. Кроме того, были отмечены разнонаправленные изменения активности щелочной фосфатазы в крови – повышение через 1 и 7 сут, с понижением

через 3 сут после облучения, что авторы объясняют выделением этого фермента из различных органов в связи с нарушением кровообращения [7].

Наряду с изменениями вышеупомянутых показателей, обнаружено возрастание активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в более поздние сроки – через 15 сут после общего облучения крыс в дозе 6 Гр, что свидетельствовало о глубоких нарушениях печеночной и, возможно, других тканей [12]. Вместе с тем изменение активности щелочной фосфатазы и ГГТ рассматривают в качестве маркеров последующего снижения массы тела [13]. Наряду с оценкой активности щелочной фосфатазы исследовали мочевины в сыворотке крови, изменение концентрации которой было обнаружено через 60 дней после тотального облучения тела крыс [14]. Вышеперечисленные показатели “не обнаруживают” лучевое поражение в более ранние сроки после перенесенного воздействия радиации, в отличие от вкДНК, изменение концентрации которой происходит уже через 5–6 ч после облучения [8, 9].

Задачей настоящего исследования стало выявление показателя, который будет изменяться в ранние сроки после облучения и может быть использован для ранней (в течение 6–24 ч) диагностики инициации цистита как осложнения, возникающего при лучевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями органов малого таза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

*Экспериментальные животные.* Исследование проведено на 12-недельных крысах-самках Вистар ( $n = 20$ , масса  $210 \pm 35$  г) разведения ФГУП “Питомник Рапполово” РАМН (Ленинградская обл.), содержавшихся в стандартных условиях вивария. Были сформированы две группы крыс: интактные ( $n = 10$ ) и подопытные ( $n = 10$ ). Работа была осуществлена в соответствии с требованиями действующих стандартов по содержанию и использованию лабораторных животных.

Облучение области мочевого пузыря крыс проводили с целью максимального приближения к адекватному источнику облучения, применяемому в настоящее время в клинической практике, и осуществляли на линейном ускорителе электронов “Axesse” (“Elekta”, Швеция) с энергией квантов 6 МэВ в дозе 25 Гр при мощности дозы 4.50 Гр/мин однократно. Анестезированное животное помещали в специальное фиксирующее устройство на деке стола линейного ускорителя. Разработанный способ позволил получить модели с близким к 98% выходом лучевых циститов [16].

Кровь у крыс брали из хвостовой вены в объеме 100 мкл через 0, 6 и 24, 48 ч, а также через 1 мес. после облучения в два вида пробирок: в ва-

**Таблица 1.** Концентрация клеток крови самок крыс в ранние сроки после локального облучения области малого таза в дозе 25 Гр**Table 1.** Concentration of blood cells in female rats in the early stages after local irradiation of the pelvic area at a dose of 25 Gy

| Анализируемый показатель                          | Интактные животные | Время после облучения крыс |                    |
|---------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|
|                                                   |                    | 6 ч                        | 24 ч               |
| Общее число лейкоцитов, $\times 10^{-9}/\text{л}$ | $16.06 \pm 1.83$   | $10.57 \pm 1.06^*$         | $10.74 \pm 0.99^*$ |
| Число лимфоцитов, $\times 10^{-9}/\text{л}$       | $11.44 \pm 1.30$   | $5.84 \pm 0.47^*$          | $8.35 \pm 0.93$    |
| Число моноцитов, $\times 10^{-9}/\text{л}$        | $0.51 \pm 0.08$    | $0.32 \pm 0.03^*$          | $0.25 \pm 0.03^*$  |
| Число гранулоцитов, $\times 10^{-9}/\text{л}$     | $4.11 \pm 0.57$    | $4.40 \pm 0.70$            | $2.14 \pm 0.15^*$  |

\* Значения, статистически значимо отличающиеся от аналогичных в группе интактных животных,  $p < 0.05$ .

кутейнеры с ЭДТА для анализа цельной крови и в пластиковые пробирки без наполнителя для получения сыворотки, которую отделяли центрифугированием при 900 g в течение 30 мин при комнатной температуре.

**Клинический анализ крови.** Подсчет клеток крови (общего числа лейкоцитов, фракции лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов) проводили на анализаторе “BC-2800Vet” (“Mindray”, Китай).

Содержание вкДНК в сыворотке крови определяли количественным сэндвич-иммуноферментным анализом с использованием набора Cell Death Detection ELISA kit (“Roche, Sigma–Aldrich–Rus”, Россия). Он включал два вида антител мыши, выработанных на ДНК (одно- и двухнитевую) и гистоны (H1, H2A, H2B, H3 и H4), специфически связывающие моно- и олигонуклеосомы ядер эукариотических клеток (Cat. No.11 774 425 001, sigma –aldrich.com). В ходе определения в покрытые стрептовидином лунки микропланшетки добавляли по 20 мкл стандарта или пробы (сыворотка крови, предварительно центрифугированной для избавления от клеточного дербиса) и по 80 мкл иммунореагента. Планшетку накрывали парафиллом и инкубировали 2 ч при комнатной температуре и мягком перемешивании на шейкере “MiniRoker MR-1 BoiSan” (Латвия). После инкубации жидкость из лунок удаляли и промывали лунки 3 раза инкубационным буфером в количестве 250–300 мл. После тщательного удаления жидкости в каждую лунку добавляли по 100 мкл окрашивающего субстрата и инкубировали на шейкере около 15 мин, до развития окрашивания. Затем в каждую лунку добавляли по 100 мкл оставляющего реакцию раствора. Измерение поглощения проб осуществляли при  $\lambda = 450 \pm 10$  нм на планшете “Microplate ChroMate Reader” (“Awareness Technology Inc”, США). Концентрацию ДНК положительного контроля набора ELISA определяли на спектрофотометре “NanoPhotometer N-50” (“IMPLEN”, Германия). Были построены калибровочные кривые для количественного определения ДНК в опытных образцах, как описано ранее [4].

Измерение величин показателей биохимического анализа крови (холестерина, ГГТ, мочевины, щелочной фосфатазы) проводили на анализаторе “Konelab 20” (“Thermo Scientific”, США).

Данные представлены как среднее и стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Анализ проводился при помощи программного обеспечения Graph-Pad Prism 7, значимость различий оценивалась по непараметрическому  $U$ -критерию и параметрическому  $t$ -тесту Стьюдента. С целью выявления возможных зависимостей между вариациями количественных данных использовали коэффициент корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ранние сроки после локального однократного облучения тазовой области крыс происходило значимое снижение числа форменных элементов крови по сравнению с аналогичными показателями у интактных животных (табл. 1). Через 6 ч после воздействия наблюдалось уменьшение общего числа лейкоцитов крови, лимфоцитов, моноцитов, которое в наблюдаемый период оставалось ниже, чем у интактных крыс. Снижение числа гранулоцитов было зарегистрировано позднее — через 24 ч после радиационного воздействия.

Широко используемый в мировой литературе системный биомаркер воспалительных процессов в организме на основании определения отношения числа нейтрофилов к числу лимфоцитов (ОНЛ) крови [17, 18] в нашем эксперименте у интактных животных составил 0.359 отн. ед., через 6 ч после облучения он возрастал более чем в 2 раза — 0.753 отн. ед., но уже через 24 ч снижался до контрольного уровня и составлял 0.256 отн. ед.

Уже в ранние сроки, через 6 ч и 24 ч после локального облучения в дозе 25 Гр наблюдалось значимое повышение концентрации вкДНК в сыворотке крови (табл. 2). Следует отметить, что через 48 ч после облучения концентрация вкДНК снижалась до  $8.55 \pm 0.73$  нг/мкл, что не отличалось от величины показателя у интактных животных. Определены также корреляции повышения

**Таблица 2.** Изменение биохимических показателей крови самок крыс в ранние сроки после однократного облучения мочевого пузыря в дозе 25 Гр**Table 2.** Changes in the biochemical parameters of the blood of female rats in the early stages after a single irradiation of the bladder at a dose of 25 Gy

| Показатель                | Интактные крысы  | Облученные крысы, время после воздействия |                    |
|---------------------------|------------------|-------------------------------------------|--------------------|
|                           |                  | 6 ч                                       | 24 ч               |
| вкДНК, нг/мкл             | $7.70 \pm 0.55$  | $10.49 \pm 0.86^*$                        | $11.20 \pm 1.33^*$ |
| Общий холестерин, ммоль/л | $1.15 \pm 0.09$  | $1.14 \pm 0.09$                           | $1.36 \pm 0.12$    |
| ГГТ, ед/л                 | $6.38 \pm 1.24$  | $4.00 \pm 0.62$                           | $6.63 \pm 1.07$    |
| Мочевина, ммоль/л         | $10.96 \pm 1.78$ | $8.56 \pm 1.43$                           | $6.70 \pm 0.34$    |
| Щелочная фосфатаза, ед/л  | $137.5 \pm 24.0$ | $123.2 \pm 30.2$                          | $135.7 \pm 24.1$   |

\*Различие с интактным контролем статистически значимо,  $p < 0.05$ .

концентрации вкДНК со снижением числа форменных элементов крови: с общим числом лейкоцитов ( $R^2 = 0.9522$ ), с числом лимфоцитов ( $R^2 = 0.627$ ), моноцитов ( $R^2 = 0.9951$ ), гранулоцитов ( $R^2 = 0.3174$ ).

Такое раннее пострadiационное повышение уровня вкДНК, по-видимому, обусловлено апоптозом лейкоцитов. Однако значительная корреляция наблюдается с числом моноцитов, фракция которых весьма малочисленна. Возможно, это связано с фагоцитированием выделяющейся вкДНК. Следует упомянуть, что, в отличие от человека, грызуны имеют лимфоидный тип кроветворения и в профиле клеточного состава крови преобладают (60–70%) лимфоциты, более радиочувствительные, по сравнению с гранулоцитами у человека. Поэтому выявленные для грызунов корреляции могут отличаться от наблюдаемых у человека.

Концентрация холестерина через 24 ч после облучения проявляла лишь тенденцию к повышению:  $1.36 \pm 0.12$  ммоль/л у облученных крыс по сравнению с  $1.15 \pm 0.09$  ммоль/л в группе интактных животных. Более высокое возрастание этого показателя до  $1.43 \pm 0.11$  ммоль/л наблюдалось лишь через 1 мес. после лучевого воздействия. Другие измеренные нами биохимические показатели — ГГТ, мочевины и щелочная фосфатаза в ранние сроки после облучения мочевого пузыря крыс в дозе 25 Гр значимо не менялись (табл. 2), что согласуется с вышеприведенными данными других авторов [7, 12–14]. Корреляции между изменением концентраций вкДНК и биохимическими показателями характеризовались  $R^2 = 0.3919$  для общего холестерина,  $R^2 = 0.0585$  для ГГТ,  $R^2 = 0.9352$  для мочевины,  $R^2 = 0.1863$  для щелочной фосфатазы. Относительно высокая корреляция между изменением содержания мочевины и вкДНК, по-видимому, связана с катаболизмом нуклеотидов.

Через 8–10 нед. после локального облучения области таза в дозе 25 Гр у животных развивался лучевой цистит, что было зафиксировано на основании макро- и микроскопических показателей, таких как тенденции к потере массы тела, к повышению ректальной температуры, к увеличению удельной плотности и снижению рН мочи, появление в моче белка и крови, увеличение в моче числа лейкоцитов, увеличение в крови абсолютного количества лейкоцитов и гранулоцитов. Уже через 6–8 нед. зафиксировано появление признаков постлучевого цистита в виде нарастания пиурии, микро- и макрогематурии и протеинурии; увеличение в крови абсолютного количества лейкоцитов и гранулоцитов [15, 16].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было установлено, что локальное воздействие на область таза, а именно мочевого пузыря крыс, электронов высоких энергий в дозе 25 Гр приводило к уменьшению общего числа лейкоцитов крови, количества лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, что наблюдалось в ранние сроки — 6–24 ч, после радиационного воздействия. Эти результаты согласуются с известными данными о первичной реакции системы крови на тотальное облучение крыс в дозе 7 Гр [7]. Через 24 ч после воздействия  $\gamma$ -излучения наблюдали снижение общего числа лейкоцитов до 30% по сравнению с контролем [7]. В наших экспериментах была отмечена редукция гемоцитологического показателя до 67%. Это согласуется с данными, что в области таза размещено около 50% костномозговой ткани, подвергаемой воздействию ионизирующих излучений при лучевой терапии онкологических больных со злокачественными образованиями такой локализации [5].

Обобщая современные клинические данные о лейкопении при облучении органов малого таза, следует отметить, что еженедельное клиническое обследование пациентов выявило максимальное

снижение содержания лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов только на 3-й неделе лечения, после воздействия в дозе не менее 30 Гр (доза на фракцию 1.8 Гр ежедневно) [5]. Гипофракционирование курса радиотерапии вызывало уменьшение выраженности падения общего числа лейкоцитов [6]. Однако по данным оценки вкДНК факт воздействия и дозовая нагрузка могут быть определены уже через 5 ч, в это время лимфопения развивается в существенно более поздний период, спустя 2–3 дня после облучения в небольших дозах [8].

Исследование вкДНК было использовано для ранней оценки эффективности лучевой терапии у онкологических больных. Описано повышение концентрации вкДНК в крови уже через 4 ч после первого сеанса лучевой терапии у пациентов с первичным раком печени или с метастазами [20]. Этот эффект сохраняется даже при использовании современных методов лечения онкологических больных, например, при селективной внутривенной терапии с направленной доставкой меченных иттрием-90 микросфер [21].

Несмотря на то что снижение количества клеточных элементов после радиационного воздействия широко известно, в большинстве случаев нелетального облучения оно является обратимым. При этом редукция числа лимфоцитов рассматривается как фактор снижения иммунитета, вносящий вклад в развитие осложнений [19]. Вместе с тем такой показатель воспаления как ОНЛ продемонстрировал нестабильность. Уже к 24 ч ОНЛ нормализовался, хотя инициация воспалительного процесса в организме вполне могла иметь место, так как другим повреждающим воздействиям экспериментальные животные больше не подвергались.

В нашем эксперименте уменьшение общего числа лейкоцитов и их фракций в крови сопровождалось повышением уровня вкДНК в сыворотке крови уже через 6 ч после локального воздействия. Таким образом, возрастание концентрации вкДНК в крови, обнаруженное нами через 6 ч после однократного облучения всего тела крысы [8, 9], может быть применено при обнаружении ранних цитотоксических эффектов местного облучения.

Исследование циркулирующей в биологических жидкостях ДНК позволяет преодолеть ограничения, связанные с гетерогенностью и пластичностью опухоли, и отражает динамику индивидуальной биологии опухоли [22]. В результате локального облучения у человека вклад в общее содержание вкДНК может происходить не только от апоптоза лейкоцитов, но и от распада генетического материала умирающих клеток уротелия, гладких мышц детрузора и сосудов, ведущих к мочевому пузырю. Обнаружение этого генетическо-

го материала, вероятно, позволит диагностировать лучевой цистит, возникающий как осложнение при локальном облучении.

Увеличение уровня холестерина в сыворотке крови, зарегистрированное нами, а также другими авторами [7], является более поздним индикатором развития лучевой патологии, чем показатель изменения концентрации вкДНК. Это связывают с содержанием вкДНК окисленных азотистых оснований, прежде всего 8-оксигуанидина (8-оксо-2'-дезоксигуанозин) [24]. Отмечают, что вкДНК опосредует как индуцируемый радиацией эффект свидетеля, так и адаптивный эффект [23]. Так, окисленная *in vitro* геномная ДНК человека вызывает те же эффекты, что и вкДНК [25].

Таким образом, уровень вкДНК в ранние сроки после облучения является более стабильным показателем по сравнению с гемоцитологическими параметрами, что может быть применено для создания неинвазивного маркера ранней диагностики развития лучевого цистита, а в перспективе — использовано для выбора средств профилактики возникновения лучевой патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На новой модели лучевого цистита был определен ряд показателей — число лейкоцитов и их фракций в крови, уровни вкДНК, холестерина, ГГТ, мочевины и щелочной фосфатазы сыворотки на ранних стадиях после однократного локального облучения в дозе 25 Гр области таза крыс-самок линии Вистар. Ранними эффектами применения техники облучения области мочевого пузыря крысы, максимально приближенной к применяемой в настоящее время в клинической практике, является уменьшение общего числа лейкоцитов, количества лимфоцитов и моноцитов в крови, обнаруживаемое в течение 6–24 ч после воздействия. В те же сроки наблюдалось значимое повышение содержания вкДНК сыворотки крови. Этот параметр изменяется более значительно, чем цитологический. ВкДНК является показателем гибели клеток при локальном воздействии радиации и может быть перспективным ранним неинвазивным маркером развития лучевого цистита, что окажется полезным в перспективе для выбора средств профилактики возникновения лучевой патологии. Остается возможность обнаружения в составе вкДНК компонентов погибших клеток ткани мочевого пузыря, свидетельствующих об избыточном повреждении тканей при облучении, что может быть использовано для ранней диагностики лучевого цистита.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Villeirs L., Tailly Th., Ost P. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis after pelvic radiotherapy:

- systematic review of the recent literature // *Int. J. Urology*. 2020. V. 2. P. 98–107.
2. *Oscarsson N., Müller B., Rosen A. et al.* Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomized, controlled, phase 2–3 trial // *Lancet Oncol.* 2019. V. 11. P. 1602–1614.
  3. *Zwaans B.M.M., Lamb L.E., Bartolone S. and Nicolai H.E. et al.* Cancer survivorship issues with radiation and hemorrhagic cystitis in gynecological malignancies // *Int. Urol. Nephrol.* 2018. V. 10. P. 1745–1751.
  4. *Vasilyeva I.N., Bespalov V.G., Von J.D. et al.* Cell-free DNA plasma levels differ in age-specific pattern in healthy rats and castrated with testosterone-induced benign prostatic hyperplasia // *Int. J. Genomics*. 2019. 8173630.
  5. *Lee A.Y., Golden D.W., Bazan J.G. et al.* Hematologic nadirs during chemoradiation for anal cancer: temporal characterization and dosimetric predictors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017. V. 97. № 2. P. 306–312.
  6. *Sanguineti G., Giannarelli D., Petrongari M.G. et al.* Leukotoxicity after moderately hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated dose escalated radiotherapy for localized prostate cancer: a secondary analysis from a randomized study // *Radiat. Oncol.* 2019. V. 14. № 23.
  7. *Mohamed N.E., Ashour S.E.* Role of ethanolic extract of *Morus alba* leaves on some biochemical and haematological alterations in irradiated male rats // *Int. J. Radiat. Biol.* 2018. V. 94. № 4. P. 374–384.
  8. *Васильева И.Н., Беспалов В.Г.* Выделение внеклеточной ДНК после введения радиозащитной комбинации  $\alpha$ -токоферола и аскорбиновой кислоты // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2015. Т. 55. № 5. С. 495–500. [*Vasilyeva I.N., Bespalov V.G.* Release of extracellular DNA after administration of radioprotective combination of  $\alpha$ -tocopherol and ascorbic acid // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2015. V. 55. № 5. P. 495–500 (In Russ.)]
  9. *Васильева И.Н., Подгорная О.И., Беспалов В.Г.* Нуклеосомная фракция внеклеточной ДНК как показатель апоптоза // *Цитология*. 2015. Т. 57. № 2. С. 87–94. [*Vasilyeva I.N., Podgornaya O.I., Bespalov V.G.* Nucleosome fraction of extracellular DNA as the index of apoptosis // *Tsitologiya*. 2015. V. 57. № 2. P. 87–94 (In Russ.)]
  10. *Moss J., Magenheimer J., Neiman D. et al.* Comprehensive human cell-type methylation atlas reveals origins of circulating cell-free DNA in health and disease // *Nature Commun.* 2018. V. 9. 5068.
  11. *Snyder M.W., Kircher M., Hill A.J. et al.* Cell-free DNA comprises an in vivo nucleosome footprint that informs its tissues-of-origin // *Cell*. 2016. V. 164. № 1–2. P. 57–68.
  12. *Ashry O.M., Hussein E.M., Abd El-Azime A.S.H.* Restorative role of persimmon leaf (*Diospyros kaki*) to gamma irradiation induced oxidative stress and tissue injury in rats // *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. V. 93. № 3. P. 324–329.
  13. *Liu J., Au Yeng Sh.L., Kwok M.K. et al.* The effect of liver enzyme on bone composition: a mendelian randomization study // *PLoS ONE*. 2020. V. 15. № 2. P. e0228737.
  14. *Lenarczyk M., Kronenberg A., Mader M. et al.* Age of exposure to radiation determined severity of renal and cardiac disease in rats // *Radiat. Res.* 2019. V. 192. № 1. P. 63–67.
  15. *Корытов О.В., Корытова Л.И., Понежа Т.Е. и др.* Способ моделирования лучевого цистита: Патент РФ № 2676431, декабрь, 2018. [*Korytov O.V., Korytova L.I., Ponezha T.E. et al.* Method for modeling radiation cystitis Patent RF № 2676431, December 2018. (In Russ.)]
  16. *Корытов О.В., Корытова Л.И., Ахметзянов А.Р. и др.* Экспериментальные модели радиационно-индуцированного цистита у лабораторных животных // *Вопр. онкологии*. 2019. Т. 65. № 3. С. 337–341. [*Korytov O.V., Korytova L.I., Akhmetzyanov A.R. et al.* Experimental models of radiation-induced cystitis in laboratory animals // *Voprosy onkologii*. 2019. T. 65. № 3. С. 337–341 (In Russ.)]
  17. *Ocana A., Nieto-Jiménez C., Pandiella A., Templeton A.J.* Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies // *Mol. Cancer*. 2017. V. 16. № 1. P. 137–143.
  18. *Guner A., Kim H.I.* Biomarkers for Evaluating the Inflammation Status in Patients with Cancer // *J. Gastric Cancer*. 2019. V. 19. № 3. P. 254–277.
  19. *Brengues M., Lapierre A., Bourcier C. et al.* T lymphocytes to predict radiation-induced late effects in normal tissues // *Exp. Rev. Mol. Diagn.* 2017. V. 17. № 2. P. 119–127.
  20. *Holdenrieder S., Stiber P.* Clinical use of circulating nucleosomes // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2009. V. 46. № 1. P. 1–24.
  21. *Fehr Y., Holdenrieder S., Hoffman R.-Th. et al.* Circulating nucleosomes in cancer patients with liver metastases undergoing selective internal radiation therapy using Yttrium-90 labelled microspheres: Circulating nucleic acids in plasma and serum / Ed. P.B. Gahan. Dordrecht Heidelberg London New York: Springer, 2009. P. 91–96.
  22. *Holdenrieder S.* Liquid Profiling of Circulating Nucleic Acids as a Novel Tool for the Management of Cancer Patients // *Adv. Experim. Med. Biol.* 2016. V. 924. P. 53–60.
  23. *Ермаков А.В., Конькова М.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н.* “ДНК-сигнальный” путь, обеспечивающий развитие радиационного эффекта свидетеля в клетках человека // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2011. Т. 51. № 6. С. 651–659. [*Ermakov A.V., Konkova M.S., Kostyuk S.V., Veiko N.N.* DNA-signaling pathway mediating development of a radiation induced bystander effect in human cells // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2011. V. 51. № 6. P. 651–659 (In Russ.)]
  24. *Черников А.В., Гудков С.В., Усачева А.М., Брусков В.И.* Экзогенный 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозин: биомедицинские свойства, механизмы действия, терапевтический потенциал // *Успехи биол. химии*. 2017. Т. 57. С. 267–302. [*Chernikov A.B., Gudkov S.V., Usacheva A.M., Bruskov V.I.* Eksogenny 8-okso-7,8-2'-desoksiganidin: biomedicinskie svoistva, mechanism deistviya, teranevticheskiy potencial // *Uspehi biologicheskoi khimii*. 2017. V. 57. P. 267–302 (In Russ.)]
  25. *Kostyuk S.V., Ermakov A.V., Alekseeva A.Yu. et al.* Role of extracellular DNA oxidative modification in radiation induced bystander effects in human endothelial cells // *Mutat. Res.* 2012. V. 729. № 1–2. P. 52–60.

## Changes in the Concentration of Extracellular DNA and Leukocytes in the Peripheral Blood in the Early Stages of Development of Radiation Cystitis in Rats

I. N. Vasilyeva<sup>a, #</sup>, O. V. Korytov<sup>b</sup>, S. D. Ivanov<sup>a</sup>, A. L. Semenov<sup>a</sup>, V. G. Bespalov<sup>a</sup>, and L. I. Korytova<sup>b</sup>

<sup>a</sup> N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St.-Petersburg, Russia

<sup>b</sup> A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, St.-Petersburg, Russia

<sup>#</sup> E-mail: iravasilyeva@hotmail.com

The objective of this study was to identify an indicator that will change early after irradiation and can be used for early (within 6–24 hours) diagnosis of cystitis initiation as a complication arising from radiation therapy of tumor carriers in the pelvic area. On a newly developed model of radiation-induced cystitis, irradiation of the rat urinary bladder area was carried out on a linear electron accelerator Axesse (Elekta, Sweden) with a quantum energy of 6 MeV at a dose of 25 Gy at a dose rate of 4.50 Gy/min once. Early effects after a single local irradiation at a dose of 25 Gy to the pelvic region in female rats was assessed by the change in the peripheral blood of the total number of leukocytes and their fractions, the concentration of extracellular DNA (exDNA), as well as cholesterol, gamma-glutamyltransferase, urea, serum alkaline phosphatase after 6 and 24 hours after irradiation. 6 h after exposure, there was a decrease in the total number of leukocytes from  $16.06 \pm 1.83$  to  $10.57 \pm 1.06$  ( $\times 10^9/L$ ), lymphocytes from  $11.44 \pm 1.30$  to  $5.84 \pm 0.47$ , monocytes from  $0.51 \pm 0.08$  to  $0.32 \pm 0.03$ , and after 24 hours the number of granulocytes also decreased from  $4.11 \pm 0.57$  to  $2.14 \pm 0.15$ . 6 and 24 h after irradiation, an increase in the concentration of exDNA in blood serum was observed from  $7.70 \pm 0.55$  ng/ $\mu$ L to  $11.20 \pm 1.33$  ng/ $\mu$ L, which then returned to normal by 48 hours. ExDNA is an indicator of cell death under local exposure to radiation and can be a promising early non-invasive marker of the development of radiation cystitis, useful in the future for the selection of means for preventing the onset of radiation pathology.

**Keywords:** local irradiation of rat urinary bladder, radiation cystitis, leukocytes and their fractions, extracellular DNA

УДК 577.3:591.88:599.323.4:57.084.1:539.1.047

## АНАЛИЗ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕЙРОНОВ И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ $\gamma$ -ОБЛУЧЕНИЯ ГОЛОВЫ МЫШЕЙ В РАЗНЫХ ДОЗАХ

© 2022 г. Е. Ю. Москалева<sup>1,\*</sup>, А. В. Родина<sup>1</sup>, Ю. П. Семочкина<sup>1</sup>, О. В. Высоцкая<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

\*E-mail: moskalevaey@mail.ru

Поступила в редакцию 20.05.2021 г.

После доработки 01.12.2021 г.

Принята к публикации 22.12.2021 г.

Активные метаболиты кислорода (АМК), образующиеся под действием ионизирующего излучения и факторов воспаления, реагируя с липидами, приводят к образованию токсичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), одним из наиболее активных среди которых является 4-гидрокси-2-ноненаль (4-HNE). Он модифицирует белки клеток по остаткам лизина, гистидина и цистеина и нарушает их функции. Цель работы — анализ количества нейронов, содержащих 4-HNE-модифицированные белки в клетках, выделенных из мозга мышей через 2 мес. после  $\gamma$ -облучения головы в дозах 2, 8 и 20 Гр, и маркеров нейровоспаления в этот период. Клетки мозга выделяли при центрифугировании через раствор перколлы измельченной и обработанной акутазой ткани мозга. Количество нейронов и нейронов, содержащих 4-HNE-модифицированные белки, а также количество клеток покоящейся и активированной микроглии анализировали с помощью проточной цитометрии, уровень экспрессии гена провоспалительного цитокина *TNF $\alpha$*  в гиппокампе — с помощью ОТ-ПЦР. Показано, что в мозге контрольных мышей  $14.3 \pm 2.3\%$  нейронов содержат 4-HNE-модифицированные белки, через 2 мес. после облучения головы в дозах 8 и 20 Гр их количество возрастало до  $23.1 \pm 2.6\%$  и  $34.8 \pm 4.9\%$  ( $p < 0.05$ ). Обнаружено также относительное повышение активированной микроглии, а в гиппокампе — уровня экспрессии гена *TNF $\alpha$*  после облучения в этих дозах, что свидетельствует о развитии нейровоспаления. Таким образом, нейроны, помимо прямого повреждения при облучении, подвергаются действию АМК и продуктов перекисного окисления липидов, образующихся как в момент облучения, так и в процессе нейровоспаления, развивающегося в отдаленный период после радиационного воздействия. Полученные результаты позволяют рассматривать повышение количества 4-HNE-модифицированных белков в нейронах как маркер окислительного повреждения этих клеток мозга.

**Ключевые слова:** 4-гидрокси-ноненаль, перекисное окисление липидов, нейроны,  $\gamma$ -излучение, нейровоспаление, микроглия, *TNF $\alpha$* , головной мозг, мышь

**DOI:** 10.31857/S0869803122020059

Действие ионизирующего излучения на живые организмы приводит к повреждению ДНК клеток и образованию активных метаболитов кислорода (АМК). АМК способны непосредственно реагировать с липидами, ДНК и белками, что приводит к повреждению этих молекул и образованию еще более активных и токсичных продуктов, а также обеспечивает развитие длительного окислительного стресса и, как следствие, дальнейшее повреждение клеток и нарушение функций коры головного мозга [1–3].

Развитие перекисного окисления липидов в мозге приводит не только к образованию липидных свободных радикалов, но и к появлению высокорекреационных альдегидов, таких как акролеин, малоновый диальдегид и 4-гидрокси-2-ноне-

наль (4-HNE). Эти альдегиды, в свою очередь, реагируют с клеточными белками с образованием аддуктов, преимущественно по остаткам лизина, гистидина и цистеина, что может нарушать функции этих макромолекул. 4-HNE — основной альдегид, образующийся в результате перекисного окисления  $\omega$ -полиненасыщенных жирных кислот, таких как линолевая и арахидоновая. При окислительном стрессе концентрация 4-HNE в мембранах может составлять от 10 мкмоль/л до 5 ммоль/л [4].

Накопление модифицированных 4-HNE белков в нейронах в результате окислительного стресса, вызванного воспалением, обнаружено также при нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера, и рассматривает-

ся как важный фактор в прогрессировании и патогенезе таких заболеваний [5–8].

Нарушения когнитивных функций, развивающиеся у части пациентов в отдаленный период после облучения мозга в процессе лучевой терапии опухолей в области головы и шеи, связывают с повреждением нейронов под действием факторов нейровоспаления, в основе которого лежат активация микроглии, последующая активация астроцитов и эндотелиальных клеток и повышенная экспрессия медиаторов воспаления [9]. Развитие пострадиационного нейровоспаления и когнитивных нарушений показано и в экспериментах на животных при умеренных и высоких дозах  $\gamma$ -излучения и особенно при действии излучения с высокой ЛПЭ [10–12]. Нейровоспаление сопровождается образованием АМК и способно приводить к развитию длительного окислительного стресса, образованию реактивных альдегидов и появлению белков, модифицированных 4-HNE. Накопление в нейронах таких белков может быть одним из маркеров окислительного повреждения этих клеток.

В связи с этим целью настоящей работы было изучение количества нейронов, содержащих 4-HNE-модифицированные белки в суспензии клеток, выделенных из мозга мышей через 2 мес. после  $\gamma$ -облучения головы в разных дозах. В качестве маркеров нейровоспаления в этот период исследовали относительное количество клеток активированной микроглии в суспензии клеток, выделенных из мозга контрольных и облученных мышей, и уровень экспрессии гена провоспалительного цитокина *TNF $\alpha$*  в гиппокампе мышей – наиболее радиочувствительной области мозга.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

**Лабораторные животные.** В экспериментах использовали 60 мышей самцов линии C57BL/6 в возрасте 7–8 нед массой 18–21 г, полученных из питомника “Столбовая”. При исследовании количества нейронов головного мозга, содержащих модифицированные 4-HNE белки, и количества клеток микроглии проведено две серии экспериментов, в каждой из которых использовано по пять животных в группе (контроль, 2, 8 и 20 Гр), при анализе экспрессии гена *TNF $\alpha$*  в гиппокампе использовано по пять животных в группе. Животных содержали в стандартных условиях вивария, со свободным доступом к воде и пище. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с требованиями этического комитета НИЦ “Курчатовский институт”.

**Облучение.** Однократное воздействие  $\gamma$ -излучения на голову мышей в дозах 2 и 8 Гр и фракционированное облучение головы мышей в суммарной дозе 20 Гр по схеме пять фракций по 4 Гр (три

фракции по 4 Гр с интервалом 1 сут в течение 5 сут, затем через 2 сут еще две фракции с интервалом 1 сут) проводили на установке “ГУТ-200М” (источник –  $^{60}\text{Co}$ , мощность дозы – 2.35 Гр/мин) при комнатной температуре. На время облучения животных помещали в специальные прозрачные пластмассовые фиксаторы для мышей (“Открытая наука”, Россия). Для предотвращения воздействия  $\gamma$ -излучения на другие ткани использовали свинцовую защиту.

**Выделение клеток из головного мозга.** Выделение клеток из мозга контрольных и облученных мышей проводили, как описано ранее [13], в соответствии с методом [14]. Для каждого срока исследования одновременно анализировали мозг контрольных и облученных животных. Транскардиальную перфузию для удаления клеток крови проводили после анестезии мышей с использованием смеси зоветила и рометара. Мозг извлекали, удаляли мозжечок и обонятельные доли, помещали в чашку Петри и промывали холодным фосфатно-солевым буфером (ФСБ) с сахарозой (20 г/л) и глюкозой (0.9 г/л). Мозг измельчали в холодном ФСБ с добавлением аккутазы, переносили в пробирку и инкубировали в течение 15 мин при 37°C. Затем добавляли в каждую пробирку по 0.5 мл фетальной бычьей сыворотки (ФБС), помещали в ледяную баню, и гомогенат ткани дважды протирали через нейлоновое сито с диаметром пор 100 мкм (“SPL Life Sciences”, Республика Корея), а затем 1 раз через сито с диаметром пор 70 мкм и центрифугировали при 4°C 7 мин при 500 g. Надосадочную жидкость удаляли, осадок ресуспендировали в 20%-ном изотоническом растворе (10 мл на 1 мозг) перколла (“GE Healthcare”, США). На перколл наслаивали 5 мл раствора Хэнкса (“ПанЭко”, Россия) и центрифугировали 10 мин при 550 g без торможения. Слой миелина, сконцентрированный в интерфазе, и супернатант удаляли, осадок клеток дважды промывали ФСБ. Клетки ресуспендировали в 0.5 мл ФСБ и подсчитывали в камере Горяева с добавлением трипанового синего.

**Фенотипирование клеток головного мозга.** Фенотипирование клеток мозга мыши проводили с помощью окрашивания антителами к соответствующим антигенам. Клетки фиксировали в растворе 2%-ного параформальдегида (ПФА) в ФСБ в течение 20 мин при комнатной температуре, отмывали ФСБ и пермеабилizировали в ФСБ, содержащем 0.1% Triton X-100 и 1% бычьего сывороточного альбумина (“Sigma Aldrich”, США) в течение 30 мин. Клетки мозга окрашивали антителами к антигену мыши CD11b, конъюгированными с фикоэритрином, и к CD45, конъюгированными с красителем Alexa Fluor 488. Клетки микроглии идентифицировали как субпопуляцию CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>low</sup> после двойного окрашивания



ния антителами к CD11b и к CD45 (“BioLegend”, США). Популяция клеток с фенотипом CD11b<sup>+</sup>/CD45<sup>high</sup> соответствует клеткам активированной микроглии и макрофагам. Разведение антител использовали в соответствии с указаниями фирмы-изготовителя.

При исследовании количества нейронов, содержащих белки, модифицированные 4-HNE, клетки головного мозга фиксировали в ФСБ, содержащем 2% ПФА при комнатной температуре 30 мин. Фиксированные образцы хранили при +4°C. Перед окрашиванием образцы инкубировали в 0.1%-ном растворе Triton X-100, содержащем 1% бычьего сывороточного альбумина (БСА) для блокировки неспецифического связывания в течение 30 мин при комнатной температуре. Иммуноцитохимическое окрашивание 4-HNE-модифицированных белков и маркера зрелых нейронов NeuN проводили в блокирующем буфере (ФСБ, содержащем 1% БСА) с использованием не прямых кроличьих поликлональных антител (ab46545) к модифицированным 4-HNE белкам (“Abcam”, Великобритания) в разведении 1 : 200, и мышиных моноклональных антител к мышиному белку NeuN (“Merck”, Германия) в разведении 1 : 200 в течение 1 ч при комнатной температуре. Далее образцы отмывали в ФСБ трижды и окрашивали вторичными антителами: козыми против мышиного иммуноглобулина, мечеными Alexa Fluor 647 (“Biolegend”, США) в разведении 1:1000, и козыми против кроличьего иммуноглобулина, мечеными Alexa Fluor 488 (“Biolegend”, США) в разведении 1:2000 в течение 1 ч при комнатной температуре. После окрашивания образцы трижды отмывали в ФСБ.

Флуоресценцию клеток анализировали на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur (“BD Biosciences”, США), оснащенном аргонным лазером с длиной волны 488 нм, и диодным красным лазером с длиной волны 635 нм. (Ресурсный центр клеточной и молекулярной биологии.) В каждом образце анализировали 10000 клеток.

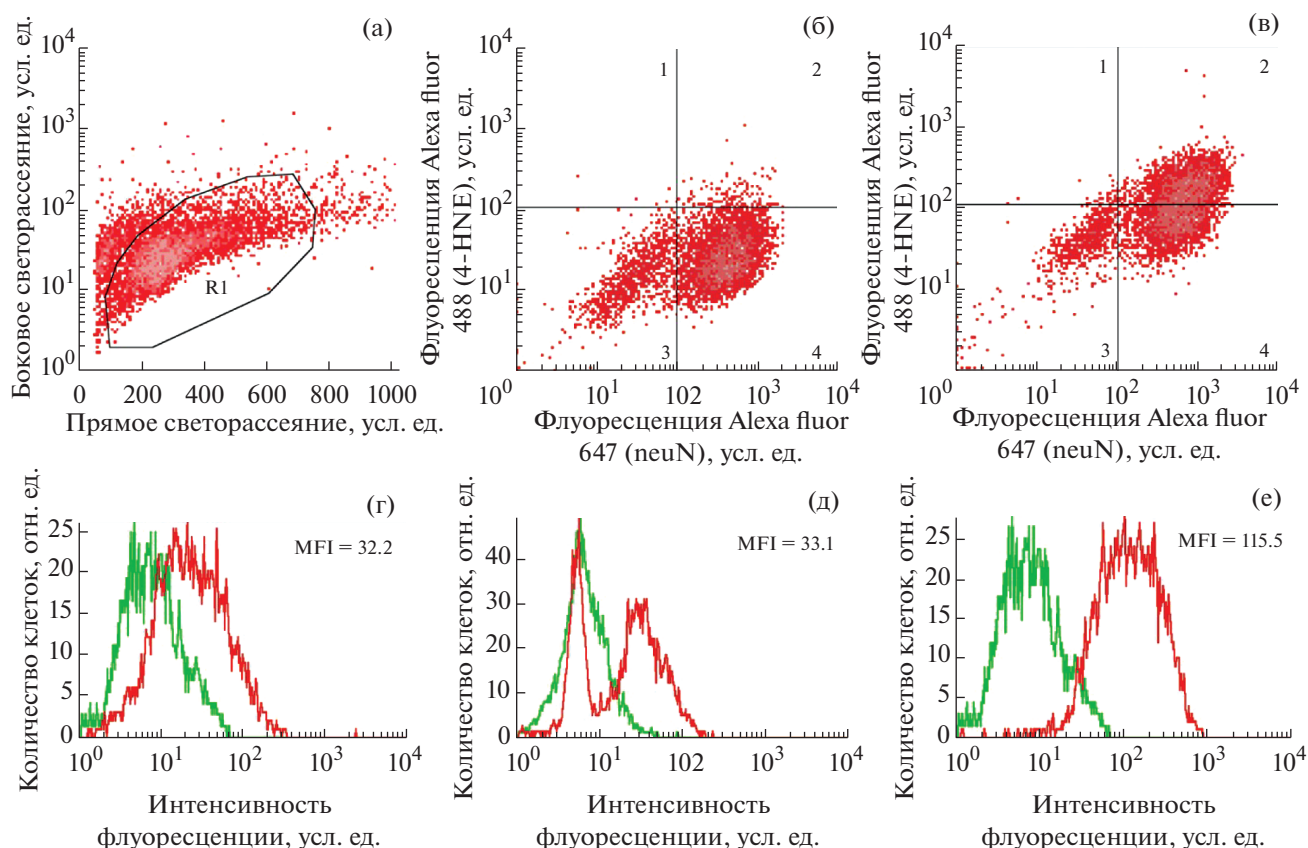
**Анализ экспрессии мРНК гена *TNFα*.** Анализ экспрессии гена *TNFα* в гиппокампе мышей проводили с помощью ПЦР в реальном времени. Через 2 мес. после облучения у контрольных и облученных мышей после проведения перфузии извлекали мозг и отделяли гиппокамп. РНК из гиппокампа выделяли фенол-хлороформным методом, используя реактив ExtractRNA (“Евроген”, Россия) по инструкции производителя. Анализ относительной экспрессии мРНК гена *TNFα* проводили с помощью ОТ-ПЦР. Обратную транскрипцию (синтез кДНК) проводили в реакционной смеси с конечным объемом 20 мкл, приготовленной на обработанной ДЭПК деионизованной стерильной воде, содержащей 67 ммоль/л Трис-НСl (рН 8.8), 16.6 ммоль/л (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0.01%

Tween 20, 4 ммоль/л MgCl<sub>2</sub>, 1 ммоль/л каждого дНТФ, 3.2 мкг смеси гексамерных праймеров со случайной последовательностью, 10 ммоль/л дитиотреитола, 10 ед. акт. ингибитора рибонуклеаз, 30 ед. рекомбинантной обратной транскриптазы М-MLV, 1 мкг суммарной РНК. Смесь инкубировали при 42°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали путем тепловой инактивации обратной транскриптазы, выдерживая смесь при 94°C в течение 10 мин. Экспрессию мРНК гена *TNFα* определяли с использованием красителя SYBR Green I на амплификаторе CFX96 Touch™ (“Bio-Rad”, США). ПЦР проводили в реакционной смеси qPCRmix-HS SYBR (“Евроген”, Россия) с конечным объемом 25 мкл, в реакцию вносили 2 мкл реакционной смеси после ревертирования, содержащую кДНК и 7.5 пкмоль каждого из пары праймеров: для гена *TNFα* f5'aaatggcctccctctcatc3', r5'tttgagatccatgccgttg3'; для гена *GAPDH* f5'cagcctcgctcccgtagaca3', r5'ttcccggtgatgacaagcttc3'. Проверку геноспецифичности праймеров осуществляли при помощи программ Oligo Ver.7 и Primer-BLAST ([www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/index.cgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/index.cgi)). Нуклеотидные последовательности генов были взяты из базы данных GenBank ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)).

Временной и температурный режим ПЦР для анализа экспрессии *TNFα* и *GAPDH*: 95°C – 15 с (первый шаг – 5 мин), 54°C (62°C для *GAPDH*) – 15 с, 72°C – 45 с, 45 циклов ПЦР. Каждый образец кДНК анализировали трижды.

Уровень экспрессии мРНК гена *TNFα* в гиппокампе измеряли относительно экспрессии конститутивного гена *GAPDH* и выражали как 2<sup>-ΔCt</sup>, где ΔCt = Ct<sub>*TNFα*</sub> – Ct<sub>*GAPDH*</sub>. Ct – пороговый уровень флуоресценции, соответствующий номеру цикла ПЦР исследуемого образца, в котором флуоресценция отличается от фонового шума. Анализ проводили с использованием программы Bio-Rad CFX Manager 2.0. Относительный уровень экспрессии гена *TNFα* в гиппокампе облученных животных рассчитывали по отношению к среднему значению для контрольной группы, который принимали за единицу. Результаты представляли в виде средних значений ± стандартное отклонение.

**Статистическая обработка результатов.** Статистический анализ осуществляли по методу Стьюдента с использованием t-критерия Стьюдента с помощью компьютерной программы “Origin”. Результаты, кроме данных по ПЦР, представлены в виде средних значений ± ошибка среднего; данные по ПЦР представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0.05$ . Для анализа характера зависимости повышения количества нейронов, содержащих 4-HNE-модифицированные белки, от дозы облучения



**Рис. 1.** Анализ количества нейронов головного мозга, содержащих белки, модифицированные 4-HNE, с помощью проточной цитометрии.

а — прямое/боковое светорассеяние типичного препарата клеток мозга мыши, область R1 соответствует анализируемой популяции.

б и в — dot-plot гистограммы клеток мозга мыши контрольной группы и через 2 мес. после облучения головы в суммарной дозе 20 Гр соответственно, окрашенных антителами к NeuN, конъюгированными с красителем Alexa Fluor 647, и к модифицированным 4-HNE белкам, конъюгированным с красителем Alexa Fluor 488.

г—е — примеры гистограмм аутофлуоресценции (левый пик) и флуоресценции нейронов, окрашенных антителами к белкам, модифицированным 4-HNE (правый пик), из мозга контрольных (г) и облученных в дозе 8 (д) и 20 Гр (е) мышей. MFI — средняя интенсивность флуоресценции.

**Fig. 1.** Assessment of the number of brain neurons containing 4-HNE-modified proteins using flow cytometry.

a — forward/side scatter shown for one of the typical samples, R1 region identifies population of interest.

b and c — dot plots for brain cells, isolated from control mice and from mice 2 months after head irradiation at a dose of 20 Gy respectively. Cells were stained with antibodies to NeuN, conjugated with Alexa Fluor 647, and antibodies to 4-HNE modified proteins, conjugated with Alexa Fluor 488.

d–f — examples of the histograms, showing autofluorescence (left peak) and fluorescent signal from the neurons, stained with antibodies to 4-HNE modified proteins (right peak) from the control mice (d) and mice, irradiated at a dose of 8 Gy (e) and 20 Gy (f). MFI — Mean Fluorescence Intensity.

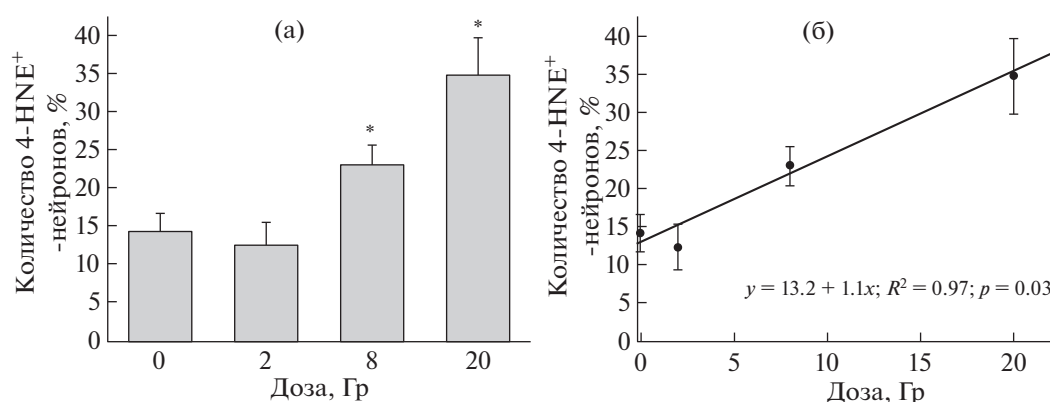
проводили регрессионный анализ также с использованием компьютерной программы “Origin”.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество нейронов, содержащих 4-HNE-модифицированные белки, определяли в суспензии клеток мозга контрольных и облученных мышей через 2 мес. после однократного  $\gamma$ -облучения головы в дозах 2 и 8 Гр и фракционированного облучения головы в дозе 20 Гр.

Алгоритм определения клеток, содержащих 4-HNE-модифицированные белки, с помощью проточной цитометрии показан на рис. 1.

Нейроны идентифицировали как клетки, окрашенные антителами к белку NeuN (расположены в квадратах 2 и 4 на рис. 1, б и в). Нейроны, содержащие 4-HNE-модифицированные белки, определяли как 4-HNE<sup>+</sup>/NeuN<sup>+</sup>-клетки, расположенные в квадрате 2 dot-plot гистограмм б и в. Относительное количество модифицированных белков в клетках оценивали по величине средней интенсивности флуоресценции (MFI) нейронов,



**Рис. 2.** Количество нейронов головного мозга, содержащих модифицированные 4-HNE белки, через 2 мес. после  $\gamma$ -облучения головы мышей (а) и зависимость их уровня от дозы облучения (б). На рис. б приведено уравнение линии регрессии.

**Fig. 2.** The number of mouse brain neurons, containing 4-HNE modified proteins 2 months after  $\gamma$ -irradiation of the head (a) and its dose dependence and the regression line equation (b).

содержащих 4-HNE-модифицированные белки (рис. 1, гистограммы г–е).

Из представленных данных следует, что через 2 мес. после облучения в дозах 8 и 20 Гр возрастает как количество 4-HNE-модифицированных нейронов (рис. 1, гистограммы б и в), так и количество 4-HNE-модифицированных белков в этих клетках (гистограммы г–е).

Данные количественного анализа полученных результатов представлены на рис. 2 и в табл. 1. Показано, что в мозге контрольных мышей  $14.3 \pm 2.3\%$  нейронов содержат 4-HNE-модифицированные белки, которые образуются в результате модификации эндогенным 4-HNE, возникающим под действием АМК, появляющихся в процессе метаболизма.

Через 2 мес. после облучения головы в дозе 2 Гр увеличения 4-HNE<sup>+</sup>нейронов в мозге облученных мышей по сравнению с контрольными не обнаружено, в то время как количество таких клеток после облучения головы мышей в дозах 8 и 20 Гр статистически значимо возросло с  $14.3 \pm 2.3\%$  в контроле до  $23.1 \pm 2.6$  и  $34.8 \pm 4.9\%$  ( $p < 0.05$ ) соответственно (рис. 2, а). Количество 4-HNE<sup>+</sup>нейронов в выделенной фракции клеток мозга возрастало прямо пропорционально дозе облучения (уравнение линии регрессии  $y = 13.2 + 1.1x$ ;  $R^2 = 0.97$ ;  $p = 0.03$ , рис. 2, б).

Средняя интенсивность флуоресценции (MFI) 4-HNE<sup>+</sup> нейронов отражает количество модифицированного 4-HNE белка в клетках. В табл. 1 приведены данные об изменении величины MFI 4-HNE<sup>+</sup> нейронов после облучения головы мышей.

Показано достоверное увеличение 4-HNE-модифицированных белков в клетках головного мозга животных через 2 мес. после облучения головы в дозе 20 Гр (табл. 1). Таким образом, при

высоких дозах облучения головы возрастает не только количество нейронов, содержащих 4-HNE-модифицированные белки, но и количество модифицированного 4-HNE белка в нейронах.

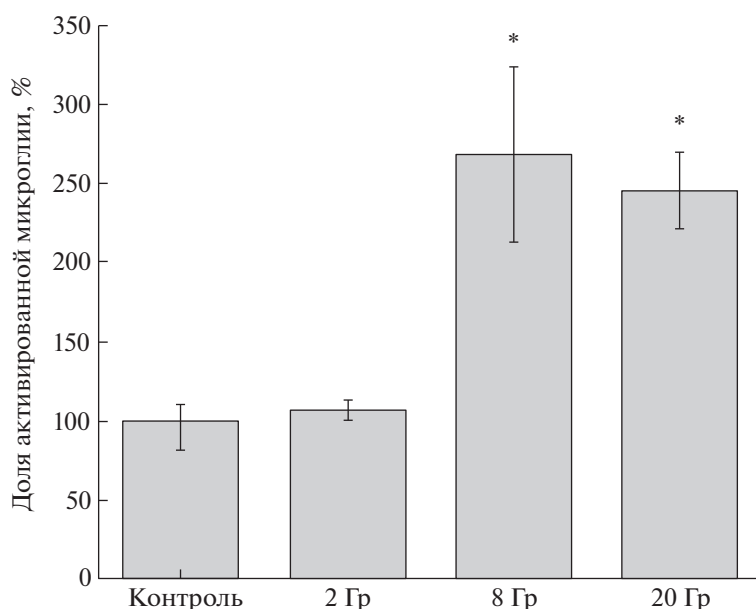
Для оценки развития нейровоспаления в мозге облученных мышей в рассматриваемый период анализировали долю клеток активированной микроглии в выделенной фракции клеток мозга и уровень экспрессии гена провоспалительного цитокина *TNF $\alpha$*  в гиппокампе. Полученные результаты представлены на рис. 3 и 4.

Долю клеток активированной микроглии с фенотипом CD11<sup>+</sup>CD45<sup>high</sup> рассчитывали по отношению ко всей микроглии (сумма покоящейся CD11<sup>+</sup>CD45<sup>low</sup> и активированной микроглии CD11<sup>+</sup>CD45<sup>high</sup>) в суспензии выделенных клеток мозга, которые идентифицировали с помощью проточной цитометрии, как описано ранее [13]. Полученные результаты представлены на рис. 3. Доля клеток активированной микроглии в составе выделенной фракции клеток мозга представлена в процентах от контроля.

**Таблица 1.** Средняя интенсивность флуоресценции (MFI) нейронов, содержащих 4-HNE-модифицированные белки, в суспензии клеток мозга мышей через 2 мес. после облучения головы

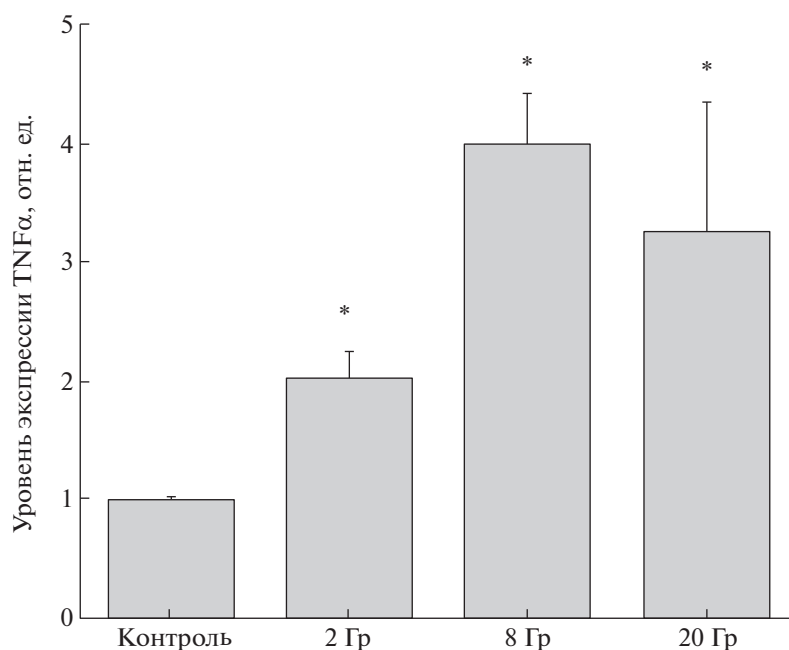
**Table 1.** Median fluorescence intensity (MFI) of neurons derived from the mouse brains 2 months after irradiation of the head and containing 4-HNE modified proteins

| Доза, Гр | MFI, усл. ед.    |
|----------|------------------|
| 0        | $16.3 \pm 0.6$   |
| 2        | $17.4 \pm 0.6$   |
| 8        | $18.1 \pm 1.0$   |
| 20       | $27.1 \pm 0.6^*$ |



**Рис. 3.** Доля клеток активированной микроглии в суспензии клеток, выделенных из головного мозга контрольных мышей и из мозга мышей через 2 мес. после облучения головы в разных дозах.

**Fig. 3.** The proportion of activated microglia in a suspension of cells, isolated from the brains of control mice and mice 2 months after irradiation of the head at different doses.



**Рис. 4.** Уровень экспрессии гена провоспалительного цитокина *TNFα* в гиппокампе контрольных мышей и мышей через 2 мес. после облучения головы в разных дозах.

**Fig. 4.** The level of cytokine *TNFα* gene expression in the hippocampus of control mice and of mice 2 months after head irradiation at different doses.

Показано, что через 2 мес. после облучения головы мышей в дозе 2 Гр доля активированной микроглии в суспензии клеток, выделенных из мозга, не отличалась от контроля, в то время как

после облучения в дозах 8 и 20 Гр она была достоверно повышена и составляла  $268.3 \pm 55.6\%$  и  $245.0 \pm 25.0\%$  от контроля ( $p < 0.05$ ), что свидетельствует о нейровоспалении в мозге мышей че-

рез 2 мес. после облучения головы в дозах 8 и 20 Гр и его отсутствии в этот период после облучения головы в дозе 2 Гр.

Повышение содержания доли активированной микроглии при разных воздействиях является одним из показателей развития нейровоспаления, при котором в мозге также повышается уровень ряда провоспалительных цитокинов, в частности уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$  — *TNF $\alpha$*  — в гиппокампе. На рис. 4 представлены данные, полученные при анализе уровня экспрессии гена *TNF $\alpha$*  в гиппокампах, выделенных у мышей через 2 мес. после облучения головы в дозах 2, 8 и 20 Гр по отношению к уровню, наблюдаемому у контрольных мышей, который был принят за единицу.

Показано, что уровень экспрессии цитокина *TNF $\alpha$*  в гиппокампе мышей, облученных в дозах 2, 8 и 20 Гр через 2 мес., возрастал в 2, 4 и 3 раза соответственно по сравнению с контролем ( $p < 0.05$ ), что свидетельствует о повышении активности этого биохимического маркера нейровоспаления.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве источника нейронов и микроглии в настоящей работе были использованы клетки, выделенные из головного мозга мыши. Полученные препараты, как было показано ранее, содержали нейроны, олигодендроциты, астроциты, клетки покоящейся и активированной микроглии [13], при этом общее количество выделенных клеток составляло 1.5–2.5 млн на 1 мозг. Выделенная фракция представляет лишь небольшую часть от общего количества клеток мозга мыши, но, тем не менее, ее использование позволяет оценить влияние разных воздействий, в том числе и действие  $\gamma$ -облучения головы, на состояние разных типов клеток головного мозга.

При исследовании клеток контрольных мышей и клеток, полученных через 2 мес. после  $\gamma$ -облучения головы в выбранных дозах, нами обнаружено повышение количества нейронов, содержащих белки, модифицированные 4-HNE, после облучения в дозах 8 и 20 Гр, в то время как после облучения головы мышей в дозе 2 Гр количество 4-HNE<sup>+</sup> нейронов не отличалось от контроля. В то же время следует отметить, что в работе [15] при иммуногистохимическом исследовании коры головного мозга через 2 мес. после общего  $\gamma$ -облучения мышей в дозе 2 Гр обнаружено повышение количества 4-HNE<sup>+</sup> нейронов до 35% клеток в поле зрения по сравнению 8% положительных клеток в контроле. Наблюдаемые различия связаны, по-видимому, с особенностями ответа как всего организма, так и клеток мозга на общее и локальное облучение. Так, хорошо известно, что общее облучение мышей в дозе 2 Гр вызывает острую лу-

чевую болезнь с опустошением костного мозга и подавлением кроветворения, которое восстанавливается только после 1 мес. с момента облучения. Глубокая и длительная лейкопения показана и нами при общем облучении мышей в этой дозе [13], в то время как при локальном облучении головы ни при дозе 2 Гр, ни при дозах 8 и 20 Гр не наблюдали снижения количества лейкоцитов в периферической крови облученных мышей [12]. Длительное снижение клеток костного мозга и лейкоцитов периферической крови приводит к глубокому нарушению гомеостаза, в том числе к потере защитных факторов и цитокинов, продуцируемых клетками костного мозга, что может быть причиной более глубокого окислительного повреждения нейронов при общем облучении, чем при локальном облучении головы.

Следует отметить, что около 14% нейронов у необлученных мышей также содержали модифицированные 4-HNE белки (рис. 2, а), что, по-видимому, отражает образование определенного уровня 4-HNE в результате физиологических окислительных процессов в мозге. Действительно, показано, что концентрация 4-HNE в сыворотке крови здоровых добровольцев составляла около 18 мкмоль/л, что определяется эндогенным образованием этого окислительного метаболита. При этом у пациентов с обструктивной болезнью легких в условиях ишемии, вызванной снижением парциального давления кислорода ниже 40 мм рт. ст., концентрация 4-HNE в сыворотке возрастала до 30 и даже до 50 мкмоль/л [16]. Определенный уровень модифицированных 4-HNE белков обнаружен и в нейронах нормального мозга мышей при иммуногистохимическом исследовании, который возрастал при окислительном стрессе, вызванном ишемией [15, 17].

Образование 4-HNE и накопление модифицированных 4-HNE белков, по-видимому, происходит как сразу после облучения, так и в отдаленный период в результате длительного действия факторов воспаления. Вклад каждого из этих процессов в повреждение нейронов в настоящей работе оценен не был, этот вопрос представляет значительный интерес и требует дополнительных исследований. Следует подчеркнуть, что 4-HNE токсичен для клеток [4, 16, 18], поэтому часть клеток с высоким уровнем образования 4-HNE после облучения могла уже погибнуть к 2 мес. после воздействия.

Обнаруженное повышение доли клеток активированной микроглии в выделенных клетках мозга (рис. 3) и повышенный уровень экспрессии гена *TNF $\alpha$*  в гиппокампе мышей, облученных в дозах 8 и 20 Гр, можно рассматривать как признаки нейровоспаления у этих животных спустя 2 мес. после такого воздействия. Нейровоспаление в свою очередь может приводить к повышен-

ной продукции активных метаболитов кислорода, образованию под их действием 4-HNE и повреждению нейронов с его участием. Повышение *TNFα* в гиппокампе после облучения мышей в дозе 2 Гр при отсутствии повышения доли активированной микроглии и увеличения модифицированных 4-HNE нейронов в выделенных клетках мозга может определяться повышением концентрации свободного 4-HNE, который является активатором экспрессии гена *TNFα* [19].

Таким образом, через 2 мес. после облучения головы мышей в дозах 2, 8 и 20 Гр обнаружено дозозависимое повышение количества нейронов, содержащих белки, модифицированные 4-HNE. Количество таких нейронов во фракции выделенных клеток мозга возрастало прямо пропорционально дозе облучения. Используемые маркеры нейровоспаления — доля клеток активированной микроглии в выделенной фракции клеток мозга и уровень экспрессии гена цитокина *TNFα* в гиппокампе мышей — также возрастали при увеличении дозы облучения. Это позволяет связывать происхождение модифицированных 4-HNE белков в нейронах не только с развитием окислительного стресса непосредственно при облучении мозга, но и с длительным окислительным стрессом в результате действия факторов пострadiационного нейровоспаления.

Полученные результаты позволяют рассматривать повышение количества нейронов, содержащих 4-HNE-модифицированные белки в отдаленный период после облучения, как маркер окислительного повреждения этих клеток мозга под действием АМК, образующихся при облучении и вызванном им длительном нейровоспалении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Noseworthy M.D., Bray T.M.* Effect of oxidative stress on brain damage detected by MRI and in vivo <sup>31</sup>P-NMR // *Free Radic. Biol. Med.* 1998. V. 24. P. 942–951. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(97\)00383-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00383-3)
2. *Manda K., Ueno M., Anzai K.* Memory impairment, oxidative damage and apoptosis induced by space radiation: ameliorative potential of alpha-lipoic acid // *Behav. Brain. Res.* 2008. V. 187. P. 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.09.033>
3. *Poulose S.M., Bielinski D.F., Carrihill-Knoll, Rabin B.M., Shukitt-Hale B.* Exposure to <sup>16</sup>O-particle radiation causes aging-like decrements in rats through increased oxidative stress, inflammation and loss of autophagy // *Radiat. Res.* 2011. V. 176. P. 761–769. <https://doi.org/10.1667/rr2605.1>
4. *Uchida K.* 4-Hydroxy-2-nonenal: a product and mediator of oxidative stress // *Prog. Lipid Res.* 2003. V. 42. № 4. P. 31–43. [https://doi.org/10.1016/s0163-7827\(03\)00014-6](https://doi.org/10.1016/s0163-7827(03)00014-6)
5. *Butterfield D.A., Reed T., Sultana R.* Roles of 3-nitrotyrosine- and 4-hydroxynonenal-modified brain proteins in the progression and pathogenesis of Alzheimer's disease // *Free Radic. Res.* 2011. V. 45. № 1. P. 59–72. <https://doi.org/10.3109/10715762.2010.520014>
6. *Butterfield D.A., Di Domenico F., Swomley A.M. et al.* Redox proteomics analysis to decipher the neurobiology of Alzheimer-like neurodegeneration: overlaps in Down's syndrome and Alzheimer's disease brain // *Biochem J.* 2014. V. 463. № 2. P. 177–189. <https://doi.org/10.1042/BJ20140772>
7. *Petrovic S., Arsic A., Ristic-Medic D. et al.* Lipid Peroxidation and Antioxidant Supplementation in Neurodegenerative Diseases: A Review of Human Studies // *Antioxidants.* 2020. V. 9. № 11. P. 1128. <https://doi.org/10.3390/antiox9111128>
8. *Zarkovic K., Jakovcevic A., Zarkovic N.* Contribution of the HNE-immunohistochemistry to modern pathological concepts of major human diseases // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. V. 111. P. 110–126. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.009>
9. *Greene-Schloesser D., Robbins M., Peiffer A. et al.* Radiation-induced brain injury: A review // *Front. Oncol.* 2012. V. 19. № 2. P. 73. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00073>
10. *Raber J.* Unintended effects of cranial irradiation on cognitive function // *Toxicol. Pathol.* 2010. V. 38. № 1. P. 198–202. <https://doi.org/10.1177/0192623309352003>
11. *Lumniczky K., Szatmári T., Sáfrány G.* Ionizing Radiation-Induced Immune and Inflammatory Reactions in the Brain // *Front. Immunol.* 2017. V. 8. P. 517. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00517>
12. *Жирник А.С., Смирнова О.Д., Семочкина Ю.П. и др.* Нарушение когнитивных функций и развитие нейровоспаления в отдаленный период после однократного γ-облучения головы мышей // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2021. Т. 61. № 1. С. 32–43. [*Zhirnik A.S., Smirnova O.D., Semochkina Yu.P. et al.* Cognitive Impairment and Induction of Neuroinflammation in the Late Period after Single Whole Brain γ-Irradiation of Mice // *Radiacionnaya biologiya. Radiojekologiya.* 2021. V. 61. № 1. P. 32–43 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0869803121010112>
13. *Родина А.В., Семочкина Ю.П., Ратушняк М.Г. и др.* Анализ ориентировочно-исследовательской активности и уровня микроглии у мышей, подвергшихся воздействию γ-излучения в сублетальных дозах // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2019. Т. 59. № 6. С. 575–584. [*Rodina A.V., Semochkina Yu.P., Ratushnyak M.G. et al.* Analysis of Exploratory Rearing and Microglia Level after γ-Irradiation of Mice at Sublethal Doses // *Radiacionnaya biologiya. Radiojekologiya.* 2019. V. 59. V. 6. P. 575–584 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0869803119060092>
14. *Legroux L., Pittet C.L., Beauseigle D. et al.* An optimized method to process mouse CNS to simultaneously analyze neural cells and leukocytes by flow cytometry // *J. Neurosci. Methods.* 2015. V. 247. P. 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.03.021>
15. *Suman S., Rodriguez O.C., Winters T.A. et al.* Therapeutic and space radiation exposure of mouse brain causes impaired DNA repair response and premature senescence by chronic oxidant production // *Aging (Albany NY).* 2013. V. 5. № 8. P. 607–622. <https://doi.org/10.18632/aging.100587>

16. Liu J., Huang J., Liu H. et al. Elevated serum 4HNE plus decreased serum thioredoxin: Unique feature and implications for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // PLoS One. 2021. V. 16. № 1. P. e0245810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245810>
17. Lu L., Guo L., Gauba E. et al. Transient Cerebral Ischemia Promotes Brain Mitochondrial Dysfunction and Exacerbates Cognitive Impairments in Young 5xFAD Mice // PLoS One. 2015. V. 10. № 12. P. e0144068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144068>
18. Дубинина Е.Е., Дадали В.А. 4-гидрокси-транс-2-ноненаль в функциональной активности клеток // Биохимия. 2010. Т. 75. № 9. С. 1189–1212. [Dubinina E.E., Dadali V.A. Role of 4-hydroxy-trans-2-nonenal in cell functions // Biochemistry (Mosc). 2010. V. 75. № 9. P. 1069–1087. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/s0006297910090014>
19. Zhang X.M., Guo L., Huang X. et al. 4-Hydroxynonenal Regulates *TNF-α* Gene Transcription Indirectly via ETS1 and microRNA-29b in Human Adipocytes Induced From Adipose Tissue-Derived Stromal Cells // Anat. Rec. (Hoboken). 2016. V. 299. № 8. P. 1145–1152. <https://doi.org/10.1002/ar.23371>

## Analysis of Markers of Oxidative Damage of Neurons and Neuroinflammation Late after $\gamma$ -Irradiation of the Mice Head at Different Doses

E. Yu. Moskaleva<sup>a, #</sup>, A. V. Rodina<sup>a</sup>, Yu. P. Semochkina<sup>a</sup>, and O. V. Vysotskaya<sup>a</sup>

<sup>a</sup> National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

<sup>#</sup>E-mail: moskalevaey@mail.ru

Reactive oxygen species (ROS), formed under the action of ionizing radiation and of inflammation factors, react with lipids, lead to the formation of toxic metabolites, one of the most active among which is 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE). The aim of this work is to study the number of neurons containing 4-HNE-modified proteins 2 months after  $\gamma$ -irradiation of the head at doses of 2, 8, and 20 Gy, and to determine the development of neuroinflammation at this period. Mouse brain cells were isolated by centrifugation through Percoll solution after brain tissue treatment with accutase. The number of neurons and neurons containing 4-HNE-modified proteins, as well as the number of cells of resting and activated microglia were analyzed using flow cytometry, the level of the proinflammatory cytokine *TNFα* gene expression in the hippocampus was analyzed using RT-PCR. It was shown that in the brains of control mice,  $14.3 \pm 2.3\%$  of neurons contain 4-HNE-modified proteins. Two months after irradiation of the head of mice at doses of 8 and 20 Gy the number of 4-HNE<sup>+</sup> neurons increased to  $23.1 \pm 2.6\%$  and  $34.8 \pm 4.9\%$  ( $p < 0.05$ ). An increase in the proportion of activated microglia in isolated brain cells and in the level of *TNFα* gene expression in the hippocampus at this period indicates the development of neuroinflammation. Thus, in addition to direct damage during irradiation, neurons are exposed to ROS and toxic metabolites of lipid peroxidation, which are formed both at the time of irradiation and during the neuroinflammation, which develops late after radiation exposure.

**Keywords:** 4-hydroxy-nonenal, lipid peroxidation, neurons, gamma radiation, local irradiation, neuroinflammation, microglia, *TNFα*, brain, mouse



---

---

## МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

---

---

УДК 577.1:612.112.93:611.77:615.835:599.323.4:539.1.047

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ОЦЕНКИ СЕКРЕТОМА ТУЧНЫХ КЛЕТОК КОЖИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОЗМОЖНОГО ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАДИОМОДИФИЦИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИИ

© 2022 г. И. Б. Ушаков<sup>1</sup>, А. Н. Корденко<sup>2,\*</sup><sup>1</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия<sup>2</sup> Воронежский государственный педагогический университет, Воронеж, Россия

\*E-mail: akordenko@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.08.2021 г.

После доработки 10.11.2021 г.

Принята к публикации 22.12.2021 г.

Актуальность обусловлена необходимостью разработки методов определения индивидуальных возможностей минимизации вредных последствий действия ионизирующей радиации. Проведены эксперименты по поиску информативных показателей структуры тучных клеток для предварительной оценки индивидуальной эффективности радиозащитного действия гипоксии. Исследование выполнено на белых крысах-самцах. У части животных до основного опыта проводили однократно гипоксическую пробу, помещая в газовую смесь, содержащую 8% кислорода и 92% азота (ГГС-8). У каждой из этих крыс непосредственно перед пробой и в момент ее окончания производили биопсию кожи ушной раковины. В биоптатах определяли содержание различных форм тучных клеток, выявляемых методом метакромазии с толуидиновым синим. Через неделю все животные основной группы (81 крыса) подвергались воздействию общего  $\gamma$ -излучения в дозе 11 Гр под защитой ГГС-8. Крысы контрольной группы (63 крысы) облучались в той же дозе на воздухе. Оценивалась продолжительность жизни после воздействия. Подтверждено радиозащитное действие газовой гипоксической смеси, выражающееся в увеличении средней продолжительности жизни облученных крыс в 2.2 раза. Показана слабая связь между отдельными количественными характеристиками тучных клеток и продолжительностью жизни облученных животных. Создано формальное выражение уравнения регрессии количества тучных клеток на продолжительность жизни животных, облученных под защитой гипоксии. На основе регрессионного анализа выявлены группы животных, в которых проявлялось наиболее высокое радиозащитное действие гипоксии. Минимальная продолжительность жизни после облучения характерна для крыс с крайними значениями индекса реактивности тучных клеток, а все случаи выживания отмечены у крыс со средними значениями показателя. Среди них же не было ни одного животного с кишечной формой гибели. Это свидетельствует о возможности в перспективе предварительной оценки радиозащитного действия гипоксии на основе исследования функциональной активности тучных клеток.

**Ключевые слова:**  $\gamma$ -излучение, гипоксия, тучные клетки, продолжительность жизни, анализ корреляций, уравнения регрессии

**DOI:** 10.31857/S0869803122020096

Проблема прогнозирования радиобиологических эффектов имеет давнюю историю и остается актуальной на сегодняшний день [1–3]. Наибольшую актуальность имеют вопросы, связанные с возможностью предсказания ожидаемой эффективности способов защиты от радиации. Используемые методы прогнозирования, в основном, используют различные биохимические и биофизические показатели крови. Однако кровь является чрезвычайно лабильной средой, что может снижать эффективность прогноза отдаленных последствий облучения. Для отдаленного прогноза (дни, месяцы и годы) более надежными представляются исследования генетически обусловленных структурных компонентов организма. Проблема заключается в высокой стоимости

материала для морфологического исследования, связанной с неизбежной травматизацией при биопсии. Тем не менее кожа является легко доступным объектом, а современные методы гистологического исследования позволяют проводить исследования на материале в количестве долей грамма. При этом степень болезненности сопоставима с производимой инъекционной иглой и, по сути, нет инвазии во внутренние среды организма. К тому же, кожа представляет собой один из наиболее массивных органов человека и состояние ее компонентов может быть весьма репрезентативным для характеристики состояния всего организма.

Среди структурных компонентов кожи большой интерес вызывают тучные клетки (ТК) соединительной ткани. Преимущество этих клеток



**Таблица 1.** Выявляемые структурные формы тучных клеток и присвоенные им номера признаков  
**Table 1.** Detectable structural forms of mast cells and their assigned feature numbers

| Структурные формы                                                     | Номер признака (v) |             |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|
|                                                                       | до пробы           | после пробы |
| Общее число ТК, содержащихся в 1 мм <sup>3</sup> сетчатого слоя дермы | 1                  | 8           |
| Число недегранулированных ТК с гранулированной цитоплазмой            | 2                  | 9           |
| Число дегранулированных ТК с гранулированной цитоплазмой              | 3                  | 10          |
| Число ТК с признаками голокриновой секреции                           | 4                  | 11          |
| Число фрагментов ТК                                                   | 5                  | 12          |
| Число недегранулированных ТК со сплошной метахромазией цитоплазмы     | 6                  | 13          |
| Число дегранулированных ТК со сплошной метахромазией цитоплазмы       | 7                  | 14          |

состоит в возможности их четкой идентификации и важной роли в процессах гуморальной регуляции основной (соединительной) ткани [4, 5]. ТК рассматриваются в качестве эффектора парасимпатических влияний на микроциркуляцию [6], показано их участие в реализации антиоксидантных процессов [7], а также неоднозначная роль в процессах воспаления [8]. Интерес к использованию тестов с тучными клетками подогревается имеющимися данными об участии этих клеток в развитии постлучевых синдромов [9] и в механизмах радиомодифицирующего действия некоторых факторов [10].

Цель настоящей работы – определение возможности использования характеристик секреторма тучных клеток для исследования индивидуальных особенностей радиомодифицирующего действия гипоксии, а также экспериментальная разработка морфологических методов предварительной оценки индивидуальной эффективности радиозащитного действия гипоксии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Исследование выполнено на 144 белых крысах-самцах, полученных из питомника “Столбовая” (Чеховский р-н Московской обл.), массой 215–240 г. Эксперименты выполнены в Государственном научно-исследовательском испытательном институте авиационной и космической медицины (ГНИИИАиКМ) с соблюдением национальных и международных требований по содержанию и гуманному обращению с животными.

Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биоэтике ГНИИИАиКМ.

У 81 животного до основного опыта проводили однократно гипоксическую пробу, помещая их на 8 мин в камеры, вентилируемые газовой смесью, содержащей 8% кислорода и 92% азота (ГГС-8). У каждой из этих крыс непосредственно перед пробой и в момент ее окончания брали биопсию кожи ушной раковины. Биоптаты фиксировали в жидкости Бэкера, заливали в парафин и изготавливали гистологические срезы, в которых метахромазией с толуидиновым синим при pH 4.3 визуализировали тучные клетки [11]. В обоих биоптатах, полученных от каждого животного, подсчитывали количество ТК, в сетчатом слое дермы. При этом выделяли основные структурные единицы, отражающие различные формы секреции. Они представлены в табл. 1. Для удобства подсчета им присвоены номера признаков исследования.

Через 7 сут после гипоксической пробы всех крыс основного опыта подвергали воздействию однократного  $\gamma$ -облучения в дозе 11 Гр под защитой ГГС-8 на протяжении всего периода облучения (6.23 мин). Облучение проводили  $\gamma$ -кватами от источника  $^{60}\text{Co}$  (1.25 МэВ) на установке “Хизотрон” (ЧССР). Мощность дозы облучения составила 176.5 сГр/мин. Дозиметрию проводили с помощью клинического дозиметра типа 27012 (ГДР). Подробности данных комбинированных воздействий представлены в монографии [12]. Остальные 63 крысы служили контролем и подвергались воздействию однократного общего  $\gamma$ -облучения в дозе 11 Гр на воздухе. В качестве критерия радиостойчивости использовали продолжительность жизни (ПЖ) после облучения. Сравнение ПЖ выборок проводили непараметрическими методами Вилкоксона и  $G$ -критерия знаков. Вычисляли стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Статистически значимыми считали различия с вероятностью более 0.95 ( $p > 95$ ).

При выполнении статистической обработки полученных результатов решались следующие задачи: определение индивидуальных особенностей радиозащитного действия гипоксии при дозах облучения, адекватных формированию “кишечной гибели” животных; анализ корреляций между структурными характеристиками тучных клеток и эффективностью защитного действия гипоксии; исследование характера регрессии показателей; выявление информативных признаков индивидуальных свойств тучных клеток для предварительной оценки радиозащитного действия гипоксии.

Для выявления возможной зависимости модифицированной радиостойчивости от структурных характеристик ТК проведены также следующие статистические процедуры: анализ линейных корреляций между каждой формой ТК и ПЖ, регрессионный анализ (множественная линейная регрессия).

**Таблица 2.** Содержание различных структурных форм тучных клеток в сетчатом слое дермы**Table 2.** The content of various structural forms of mast cells in the mesh layer of the dermis

| Номера признаков (v) | Количество ТК, % ± σ | Номера признаков | Количество ТК, % ± σ |
|----------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| 2                    | 9.3 ± 5.85           | 9                | 9.1 ± 3.24           |
| 3                    | 13.1 ± 4.55          | 10               | 15 ± 4.34            |
| 4                    | 27.1 ± 7.46          | 11               | 27.5 ± 6.35          |
| 5                    | 4.9 ± 2.3            | 12               | 4 ± 2.43             |
| 6                    | 12.7 ± 4.26          | 13               | 13 ± 4.3             |
| 7                    | 32.8 ± 7.3           | 14               | 31.2 ± 7.01          |

Кроме того, использовали алгоритм автоматической классификации объектов на заранее заданное количество классов [13]. При этом каждому из исследуемых объектов в специально выбранном пространстве  $E$  соответствует значение обобщенного признака  $R(x)$ , который вычисляется по формуле:

$$R(x) = \left( \sum_{i=1}^m v_i x_i^2 \right)^{1/2},$$

где  $x_i$  — значение  $x$  признака;  $v_i$  — значение весового коэффициента;  $m$  — количество признаков объектов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основном опыте выживаемость крыс за 30 сут составила 7.4% (шесть животных), средняя ПЖ

**Таблица 3.** Величины коэффициентов корреляции между количеством структурных форм тучных клеток и величиной продолжительности жизни**Table 3.** The values of the correlation coefficients between the number of structural forms of mast cells and the value of life expectancy

| Номера признаков (v) | Коэффициенты корреляции | Номера признаков | Коэффициенты корреляции |
|----------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|
| 1                    | −0.04                   | 8                | 0.23                    |
| 2                    | 0.21                    | 9                | −0.09                   |
| 3                    | 0.3                     | 10               | 0.37                    |
| 4                    | −0.31                   | 11               | 0                       |
| 5                    | −0.13                   | 12               | 0.16                    |
| 6                    | 0.13                    | 13               | −0.18                   |
| 7                    | −0.04                   | 14               | 0.02                    |

погибших — 8.2 сут. У крыс контрольной группы, облученных в той же дозе на воздухе, случаев выживания в течение 30 сут не было, а средняя ПЖ составила 3.7 сут. Таким образом, эффект радиозащитного действия гипоксии был выше в 2.2 раза. При явном радиозащитном эффекте гипоксии у большинства крыс его проявления имели существенные различия — от гибели животных на 4-е сутки после облучения до выживания свыше 30 сут.

В 9.9% случаев (восемь крыс) ПЖ животных была менее 5 сут, что согласно [14], свидетельствует о гибели в результате развития кишечного синдрома, т.е. об отсутствии реального радиозащитного эффекта гипоксии у этих особей. 39.4% животных (32 крысы) имели ПЖ более 10 сут, что исключает возможность развития у них кишечного синдрома и доказывает эффективность профилактики этого синдрома лучевой болезни гипоксией. У 46.9% животных (38 крыс) ПЖ находилась в пределах 5–10 сут, что не исключало вероятность развития у них кишечного синдрома и, следовательно, относительно невысокую радиозащитную эффективность гипоксии. Наличие такого широкого диапазона эффективности радиозащитного действия гипоксии подтверждает актуальность проблемы индивидуального прогнозирования.

При гистологическом исследовании биоптатов кожи установлено, что среднее содержание тучных клеток составляло до пробы 3.4 ( $\sigma = 1.71$ ) клеток, а после пробы 3.09 ( $\sigma = 1.4$ ) клеток в 1 мм<sup>3</sup> сетчатого слоя дермы. Процентное содержание различных структурных форм представлено в табл. 2. При выявлении связей между содержанием ТК и величинами ПЖ крыс не выявлено существенных коэффициентов корреляции отдельных форм ТК и ПЖ (табл. 3). Это свидетельствует о неэффективности использования корреляций

**Таблица 4.** Коэффициенты уравнений регрессии между признаками ТК и ПЖ**Table 4.** Coefficients of regression equations between the number of structural forms of mast cells and life span

| Номера признаков (v) | Коэффициенты регрессии | Номера признаков | Коэффициенты регрессии |
|----------------------|------------------------|------------------|------------------------|
| 1                    | −3.5                   | 8                | 6.2                    |
| 2                    | −1.1                   | 9                | 14.4                   |
| 3                    | −0.4                   | 10               | 15.9                   |
| 4                    | −1.7                   | 11               | 15.1                   |
| 5                    | −3.1                   | 12               | 15.8                   |
| 6                    | −1                     | 13               | 14.5                   |
| 7                    | −1                     | 14               | 14.6                   |

**Таблица 5.** Продолжительность жизни крыс с разными значениями индекса реактивности тучных клеток (средние  $\pm$  стандартное отклонение)**Table 5.** Life expectancy of rats with different values of mast cell reactivity index (average  $\pm$  standard deviation)

| Индекс реактивности (ИР) | Средняя ПЖ, сут $\pm \sigma$ | Гибель в течение 5 сут, % $\pm \sigma$ | ПЖ более 10 сут, % $\pm \sigma$ | Выжившие более 30 сут, % $\pm \sigma$ | Число крыс |
|--------------------------|------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|------------|
| 101-117                  | 9.04 $\pm$ 3.59              | 7.69 $\pm$ 3.32                        | 46.15 $\pm$ 22.28               | 0                                     | 13         |
| 118-134                  | 10.86 $\pm$ 5.03             | 9.18 $\pm$ 2.4                         | 39.33 $\pm$ 15.5                | 0                                     | 28         |
| 135-151                  | 14.08 $\pm$ 4.14             | 0**                                    | 53.18 $\pm$ 9.23*               | 18.03 $\pm$ 6.07**                    | 31         |
| 152-169                  | 8.85 $\pm$ 2.28              | 66.67 $\pm$ 15.21                      | 11.12 $\pm$ 2.05                | 0                                     | 9          |

\* Достоверно по отношению к последующей группе ( $p > 0.95$ ); \*\* радиозащитный эффект гипоксии достоверен ( $p > 0.95$ ).

для предварительной оценки радиозащитного эффекта гипоксии.

При использовании подхода, основанного на расчете обобщенной характеристики популяции ТК по величине признака  $R(x)$ , оптимальной классификации объектов по величине ПЖ удалось добиться, подставляя следующие коэффициенты  $v_3 = 10$ ,  $v_4 = 6$ ,  $v_7 = 3$ ,  $v_{10} = 10$  и  $v_{11} = 6$ . Обращает внимание, что соответствующие признаки характеризуют повышение количества ТК с проявлениями активной секреции (дегрануляция и по голокриновому типу) в ответ на гипоксическую пробу. Поэтому вычисленный по этой формуле обобщенный признак  $R(x)$  может быть назван индексом реактивности (ИР) тучных клеток.

При подборе коэффициентов в уравнение регрессии удалось добиться определенного уровня качества по программе и алгоритму [13] (табл. 4). Обращает внимание, что наибольшие значения коэффициентов соответствуют признакам, характеризующим относительное количество ТК в биоптатах после гипоксической пробы. Это может свидетельствовать о более высокой регрессии этих признаков на ПЖ.

В нашем опыте величина ИР принимала значения от 101 до 169. Мы разделили всех животных на четыре класса с одинаковым диапазоном ИР (табл. 5). Более дробное разделение не давало возможности получить статистически значимые результаты в связи с малым количеством объектов в классах. Обращает на себя внимание, что минимальная ПЖ характерна для крыс с крайними значениями ИР, а все случаи выживания отмечены у крыс со средними значениями ИР, что согласуется с мнением [15] о высокой радиостойчивости организмов со средними значениями физиологических показателей. Все выжившие животные имели ИР в пределах от 135 до 151. Таким образом, у крыс с ИР в диапазоне от 135 до 152 радиозащитный эффект гипоксии по критерию 30-суточной выживаемости статистически достоверен. Кроме того отметим, что у крыс с ИР в этом диапазоне не было ни одного животного с ПЖ менее 5 сут, т.е., погибших от кишечного синдрома.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило наличие значительных индивидуальных особенностей реакции организма на ионизирующее излучение и гипоксию, а также конкретизировало некоторые из этих параметров. Установлена малая информативность отдельных особенностей организма для целей предварительной оценки радиозащитного действия гипоксии. На основе регрессионного анализа особенностей тучных клеток в исходной совокупности подопытных животных (крысы) выделен класс особей, обладающих способностью в наибольшей степени реализовывать радиозащитное действие гипоксии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Даренская Н.Г. Общность реакции организма на воздействие различных физических факторов и ионизирующего излучения как основа для прогнозирования радиочувствительности организма // Радиация и организм. Обнинск, 1984. С. 26–31. [Darenskaya N.G. Obschnost reakcii organizma na vozdeistvie razlichnykh fizicheskikh faktorov i ionizirujushchego izlucheniya kak osnova dlya prognozirovaniya radiochuvstvitelnosti organizma. [The community of the organism reaction due to different physical factors and an ionizing radiation as a base for the prognizing of organism radiosensibility] // Radiatsiya i organism [Radiation and organism]. Obninsk, 1984. P. 26–31 (in Russ.)]
2. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. и др. От эксперимента на животных – к человеку: Поиски и решения. Воронеж: Науч. книга, 2010. 237 с. [Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V. et al. Ot eksperimentov na Zhivotnih – k cheloveku poiski i resheniya [From the experiments in animals – to man searches and desisions]. Voronezh: Nauchnaya kniga, 2010. 237 p. (in Russ.)]
3. Быков В.Н., Гребенюк А.Н., Ушаков И.Б. Перспективы использования противолучевых средств для предотвращения эффектов, связанных со старением организма // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 5. С. 488–502. [Bykov V.N., Grebenyuk A.N., Ushakov I.B. Perspectives of using the radioprotecting procedures to illuminate the effects linked

- to the organism senisting // *Radiation biologiya. Radio-ekologiya*. 2019. V. 59. № 5. P. 488–502 (in Russ.)]
4. *Vukman K.V., Forsonits A., Oszyvald A. et al.* Mast cell secretome. Soluble and vesicular components // *Cell Dev. Biol.* 2017. V. 67. P. 65–73.
  5. *Dudeck A., Köberle M.O., Goldmann N. et al.* Mast cells as protectors of health // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. № 4. P. 4–18.
  6. *Forsythe P.* The parasympathetic nervous system as a regulator of mast cell function // *Methods Mol. Biol.* 2015. V. 12. № 20. P. 141–154.
  7. *Abdelzaker W.Y., AboBak A.A., Tahawy N.* Mast cell stabilizer modulates Sirt 1/Nrf2/TNF pathway and inhibits oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat model // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2020. № 20 P. 101–109.
  8. *Ribatti D., Tamma R., Ruggier S. et al.* Mast cells and primary systemic vasculitides // *Microcirculation*. 2018. № 8. E12498.
  9. *Milliat F., Francois A.* The roles of mast cells in radiation-induced damage are still an enigma // *Med. Sci. (Paris)*. 2018. № 2. P. 145–154.
  10. *Гончаренко Е.Н., Граевская Е.Е., Кравцов Г.М., Ломакин Н.Н.* Механизм мобилизации биогенных аминов из тучных клеток крыс в условиях радиозащиты // *Радиобиология*. 1986. № 6. С. 631–637. [*Goncharenko E.N., Graevskaya E.E., Kravtsov G.M., Lomakin N.N.* Mechanism of mobilization of biogenic amines from rat mast cells in radiation protected conditions // *Radiobiologiya*. 1986. №6. P. 631–637. (in Russ.)]
  11. *Бухвалов И.Б., Атякшин Д.А., Павлова Т.В., Тиманн М.* Гистохимия. Воронеж: Науч. книга, 2018. 240 с. [*Buhvalov I.B., Atjakshin D.A., Pavlova T.V., Timann M.* Histochemiya [Histochemistry]. Voronezh: Nauchnaya kniga, 2018. 240 p. (in Russ.)]
  12. *Ушаков И.Б.* Комбинированные воздействия в экологии человека и экстремальной медицине. М.: ИПЦ “Издательство”, 2003. 442 с. [*Ushakov I.B.* Kombinirovannye vozdeistvia v ekologii cheloveka i ekstremalnoi meditsine [Combined effects in human ecology and extreme medicine]. M.: IPTS “Izdattsentr”, 2003. 442 p. (in Russ.)]
  13. *Киржнер О.И., Рог А.И., Быков Э.Г.* Алгоритм и программа методики контроля однородности групп медико-биологических объектов / Рукопись деп. ВИНТИ 30.05.1991. № 2274-891. [*Kirzhner O.I., Rog A.I., Bykov E.G.* Algoritm i programma metodiki kontrolya odnorodnosti grupp mediko-biologicheskikh ob"ektov [Algorithm and the control method programm for medico-biological objects homogeneity groups]. Ruk. Dep. VINITI. 30.05.1991. № 2274-891 (in Russ.)]
  14. *Костеша Н.Я., Даренская Н.Г.* Клинические формы лучевой болезни и роль поражения желудка в ее развитии. Томск: Изд-во Томск. Ун-та, 1980. 124 с. [*Kostesha N.Ya., Darenskaya N.G.* Klinicheskiye formy luchevooy bolezni i rol porazheniya zheludka v ee razvitiy [The clinical forms of the radiation sickness and the role of stomach damage in its development]. Tomsk: Izd-vo Tomskogo universiteta, 124 p. (in Russ.)]
  15. *Поспишил М., Ваха И.М.* Индивидуальная радиочувствительность и методы ее проявления. М.: Энергоатомиздат, 1986. 108 с. [*Pospishil M., Vaha I.M.* Individualnaya radiochuvstvitelnost i metody ee proyavleniya [Individual radiosensitivity and methods of its exhibition]. M.: Energoatomizdat, 1986. 108 p. (in Russ.)]

## The Use of the Method of Assessing the Secretoma of the Skin Mast Cells to Determine the Possible Individual Radiomodifying Effect of Hypoxia

I. B. Ushakov<sup>a</sup> and A. N. Kordenko<sup>b, #</sup>

<sup>a</sup> A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>b</sup> Voronezh State Pedagogical University, Voronezh, Russia

<sup>#</sup> E-mail: akordenko@yandex.ru

The relevance of the work is due to the need to develop methods for determining individual opportunities to minimize the harmful effects of ionizing radiation. Experiments were conducted to search for informative indicators of the structure of mast cells to predict the individual effectiveness of the radioprotective effect of hypoxia. The study was performed on white male rats. In 81 animals, before the main experiment, a hypoxic sample was carried out once, placing in a gas mixture containing 8% oxygen and 92% nitrogen (GGS-8). In each of these rats, a biopsy of the skin of the auricle was performed immediately before the test and at the time of its completion. In the biopsies, the content of various forms of mast cells detected by the method of meta-chromasia with toluidine blue was determined. After a week, all animals of the main group (81 rats) were exposed to total  $\gamma$ -irradiation at a dose of 11 Gy under the protection of GGS-8. Rats in the control group (63 rats) were irradiated in the same dose in the air. Life expectancy after exposure was assessed. The radioprotective effect of the gas hypoxic mixture was confirmed, which is expressed in an increase in the average life expectancy of irradiated rats by 2.2 times. A weak relationship between individual quantitative characteristics of mast cells and the life expectancy of irradiated animals is shown. A formal expression of the equation of regression of the number of mast cells on the life expectancy of animals irradiated under the protection of hypoxia has been created. On the basis of regression analysis, groups of animals in which the highest radioprotective effect of hypoxia was manifested were revealed. The minimum life expectancy after irradiation is characteristic of rats with extreme values of the mast cell reactivity index, and all survival cases are noted in rats with average values of the indicator. Among them there was not a single animal with an intestinal form of death. This indicates the possibility of predicting the radioprotective effect of hypoxia based on an assessment of the functional activity of mast cells.

**Keywords:**  $\gamma$ -irradiation, hypoxia, mast cells, life expectancy, correlation analysis, regression equations

УДК 539.163:636.085.3:614.876

## ДИНАМИКА СНИЖЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ $^{137}\text{Cs}$ В КОРМОВЫХ КУЛЬТУРАХ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

© 2022 г. С. В. Фесенко<sup>1,\*</sup>, П. В. Прудников<sup>2</sup>, Н. Н. Исамов<sup>1</sup>, Е. С. Емлютина<sup>1</sup>, И. Е. Титов<sup>1</sup><sup>1</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск, Россия<sup>2</sup>Брянский центр Агрохимрадиология, Брянск, Россия

\*E-mail: Corwin\_17F@mail.ru

Поступила в редакцию 21.07.2021 г.

После доработки 22.10.2021 г.

Принята к публикации 09.11.2021 г.

Представлены данные по динамике коэффициентов перехода ( $K_{\text{п}}$ )  $^{137}\text{Cs}$  в корма в отдаленный период после аварии на ЧАЭС. Показано, что экологические периоды полуснижения коэффициентов перехода в отдаленный период после аварии (2008–2020 гг.) варьировали в пределах от 7.8 до 28.9 года. Полученные оценки согласуются со вторыми периодами полуснижения коэффициентов перехода, оцененных на основе данных для первых 8 лет после Чернобыльской аварии. Особенности динамики  $K_{\text{п}}$  в корма коррелировали с объемами реабилитационных мероприятий, проводимых на загрязненных территориях.

**Ключевые слова:**  $^{137}\text{Cs}$ , сельскохозяйственные растения, корма, коэффициенты перехода, защитные мероприятия, период полуснижения

**DOI:** 10.31857/S0869803122010040

Уменьшение концентраций радионуклидов в сельскохозяйственной продукции с течением времени после разовых (аварийных) выпадений радионуклидов из атмосферы на поверхность почвы является характерным явлением для миграции радионуклидов в окружающей среде [1–7]. Это снижение определяется тем, что поступившие в почву радионуклиды постепенно фиксируются природными сорбентами [7, 8]. Как следствие – уменьшается биологическая доступность радионуклидов для включения в пищевые цепочки. При этом важное значение при определении приоритетов в применении защитных мероприятий в агропромышленном производстве имеет анализ динамики изменения поступления радионуклидов в сельскохозяйственные растения [7]. Такой анализ позволяет оценить параметры снижения поступления радионуклидов в сельскохозяйственную продукцию и оценить периоды времени, когда загрязненные территории могут быть возвращены к условиям нормальной жизнедеятельности [1, 8].

Вследствие этого в сложившихся после аварии на Чернобыльской АЭС условиях приоритетное значение имеет организация длительного радиационного мониторинга сельскохозяйственной сферы, загрязненной долгоживущими радионуклидами, и оценка тенденций в изменении содер-

жания радионуклидов в сельскохозяйственной продукции как одного из основных источников дополнительного облучения населения, проживающего на загрязненной территории.

Основным дозообразующим радионуклидом в зоне аварии на Чернобыльской АЭС является  $^{137}\text{Cs}$  (за исключением первого периода после аварии, когда важную роль играли коротко- и средне живущие радионуклиды). Лишь в части 30-километровой зоны вокруг Чернобыльской АЭС, где полностью прекращена хозяйственная деятельность, а также на небольшой территории вне этой зоны некоторое значение имеет  $^{90}\text{Sr}$ . Поэтому оценка радиологических последствий аварийного выброса на Чернобыльской АЭС, а также планирование и внедрение защитных мероприятий осуществлялись и осуществляются на основе информации об уровнях содержания  $^{137}\text{Cs}$  в окружающей среде и тенденциях их изменения.

Изменение биологической доступности радионуклидов в пищевых цепочках зависит от большого числа факторов. Важным фактором, влияющим на изменение доступности радионуклидов в пищевых цепочках, являются защитные мероприятия в сельском хозяйстве, многие из которых непосредственно направлены на увеличение фиксации радионуклидов в почве, т.е. снижение

**Таблица 1.** Количество данных, использованных для оценок**Table 1.** Data used for assessments

| Годы  | Сено | Сенаж | Силос | Зеленые корма | Зерно |
|-------|------|-------|-------|---------------|-------|
| 2008  | 548  | 336   | 116   | 782           | 76    |
| 2009  | 478  | 279   | 94    | 867           | 43    |
| 2010  | 404  | 289   | 72    | 1105          | 583   |
| 2011  | 471  | 185   | 46    | 1057          | 147   |
| 2012  | 483  | 253   | 93    | 897           | 274   |
| 2013  | 351  | 163   | 90    | 912           | 177   |
| 2014  | 249  | 88    | 87    | 926           | 218   |
| 2015  | 275  | 94    | 105   | 1132          | 259   |
| 2016  | 407  | 63    | 119   | 1125          | 238   |
| 2017  | 433  | 51    | 137   | 1092          | 255   |
| 2018  | 587  | 64    | 116   | 1200          | 390   |
| 2019  | 595  | 78    | 102   | 1200          | 390   |
| 2020  | 610  | 53    | 105   | 1200          | 430   |
| Итого | 5891 | 1996  | 1282  | 13495         | 3480  |

их биологической доступности в звене почва–растения [2, 3].

Для количественной оценки динамики поступления радионуклидов в продукцию сельского хозяйства и, соответственно, доз внутреннего облучения населения важное значение имеет анализ изменения коэффициентов перехода ( $K_n$ ) из почвы в растения. Являясь первичным звеном пищевых цепочек, ведущих к человеку, интенсивность перехода радионуклидов из почвы в растения определяет в итоге содержание радионуклидов в сельскохозяйственной продукции и дозы внутреннего облучения населения, проживающего в районах, подвергшихся загрязнению после аварии на ЧАЭС.

После аварии на Чернобыльской АЭС отмечалось достаточно быстрое снижение  $K_n$  практически во все виды растительности. Особенно существенное снижение  $K_n$  в растения отмечалось в первые годы после аварии на Чернобыльской АЭС. Переход  $^{137}\text{Cs}$  в травостой естественных лугов, которые с момента аварии не подвергались обработке, снизился с 1987 по 1993 г. от 2 до 7 раз [1–3, 8–10]. В районах с интенсивным проведением мероприятий снижение содержания  $^{137}\text{Cs}$  в основных продуктах питания достигало 10–15 раз. Аналогичные закономерности отмечены и после аварии на АЭС Фукусима I [11, 12]. Отмеченные различия между снижением концентрации радионуклидов в сельскохозяйственной растительности в районах с масштабным и ограниченным применением мероприятий после аварии на ЧАЭС можно объяснить влиянием агрохимических и аг-

ротехнических мероприятий [2, 3, 5, 7], проводимых в этих районах.

Как в начальный период после аварии, так и в последующем дозы внутреннего облучения определялись содержанием  $^{137}\text{Cs}$  в продукции животноводства, и в первую очередь в молоке. Вследствие этого анализ динамики  $^{137}\text{Cs}$  в кормовые культуры имеет особую важность при проведении мониторинга на загрязненных территориях. В то же время основное количество оценок параметров снижения коэффициентов перехода в растительность были сделаны в первые 5–8 лет после аварии. Обобщение данных, полученных в отдаленный период после аварии, до настоящего времени практически не проводилось. Поэтому целью настоящих исследований являлся анализ динамики коэффициентов перехода  $^{137}\text{Cs}$  в корма, производимые в районах Брянской области, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Исходные данные

Для оценки динамики снижения коэффициентов перехода  $^{137}\text{Cs}$  в кормовые растения и зерно в сельскохозяйственной продукции были использованы данные радиационного мониторинга, проводимого в юго-западных районах Брянской области центром Агрохимрадиологии “Брянский” [13]. В рамках этого мониторинга отбираются основные виды кормов, производимых в хозяйствах, т.е. сено, сенаж, силос, зеленная масса и зерно (концентраты).

Общее количество данных, использованных для оценки снижения концентраций  $^{137}\text{Cs}$  в отдельных видах кормов, приведено в табл. 1. Данные радиологического мониторинга обобщались на уровне отдельных хозяйств и районов: Гордеевского, Клиновского, Красногорского, Новозыбковского и Злынковского. Таким образом, данные, представленные в табл. 1, были получены в 2008–2020 гг. для пяти наиболее загрязненных районов Брянской области. Исходная информация для оценки коэффициентов перехода содержала более 25 тыс. значений концентрации  $^{137}\text{Cs}$  в кормах и зерне.

Данные радиологического мониторинга содержания  $^{137}\text{Cs}$  в кормах представляют следующую информацию: объем обследуемой продукции в тоннах, число отобранных проб, объемы и процент проб с превышением нормативов, среднее, минимальное и максимальное значение, рассчитанные для каждого хозяйства и вида продукции. Полученные данные были обобщены как на уровне районов, так и отдельных хозяйств, что

позволяет получить оценки при различной агрегации данных.

Данные, представленные в табл. 1, отражают результаты систематического отбора проб, проведенного в 76 хозяйствах с плотностью загрязнения сельскохозяйственных угодий от 29 до 1394 кБк/м<sup>2</sup>. Данные представлены в соответствии с особенностями их потребления животными: так результаты для зерна и сена даны на воздушно-сухой вес, а данные для сенажа, силоса и зеленой массы приводятся на влажный вес.

При оценке коэффициентов перехода учитывались данные последнего обследования сельскохозяйственных предприятий, выполненного центром Агрохимрадиология “Брянский” в 2016–2018 гг. При расчете  $K_n$  в качестве отдельных значений рассматривались средние значения загрязнения каждого из угодий, используемых в этом хозяйстве для производства кормов, т.е. сенокосов, пастбищ и пашни.

### Используемые параметры

Одним из основных параметров, используемых для количественной оценки интенсивности перехода радионуклидов из почвы в растения, является коэффициент перехода радионуклида из почвы в растительность ((Бк/кг)/(кБк/м<sup>2</sup>)). Обычно  $K_n$  выражают как отношение концентрации радионуклида в растениях (измеренное на сухой или влажный вес) к плотности загрязнения почвы, отобранной в этой же точке. В то же время возможным вариантом является оценка агрегированных параметров, т.е. коэффициентов перехода, характеризующих накопление радионуклидов в рамках определенной пространственной единицы. Поскольку в качестве пунктов мониторинга рассматривались хозяйства, для целей настоящей работы коэффициенты перехода рассматривались как:

$$K_n^j(t) = \frac{Q_r^j(t)}{A_s^j(t)}, \quad (1)$$

где  $Q_r^j$  — среднее значение концентрации  $^{137}\text{Cs}$  в  $j$  виде кормов, производимом в хозяйстве (Бк/кг), а  $A_s^j$  — средняя по хозяйству плотность загрязнения угодий, использующихся для производства  $j$  вида кормов (кБк/м<sup>2</sup>). При этом предполагалось, что пашня используется для производства зерна (концентратов) и кукурузного силоса, сенокосы — для производства сенажа и сена, а пастбища — для выращивания зеленых кормов.

Для анализа динамики снижения концентрации  $^{137}\text{Cs}$  в растениях использовался подход, основанный на оценке периодов полуснижения. Поскольку перенос радионуклидов в окружаю-

щей среде контролируется экологическими факторами, такого рода параметры обычно называют экологическими полупериодами —  $T_e$ . По определению,  $T_e$  равен времени, в течение которого содержание радионуклидов в выделенных компонентах трофической цепи под влиянием всех факторов (за исключением радиоактивного распада) изменяется в 2 раза. Для аппроксимации данных мониторинга в настоящей работе в большинстве случаев использовалась формула:

$$K_n(t) = K_n(t_k) e^{-\lambda_e(t-t_k)}, \quad \lambda_e = \frac{0.693}{T_e}, \quad (2)$$

где  $t_k$  — время начала наблюдений (лет),  $t$  — текущее время.

В случае, когда снижение  $K_n$  в корма определяется несколькими факторами, возможно использование двухкомпонентной модели и двух периодов полуснижения —  $T_e^1$  и  $T_e^2$ . Такой подход позволяет получить более адекватное описание динамики этих процессов на протяжении длительного времени [7]. Обычно различают эффективные (учитывающие радиоактивный распад) и экологические (не учитывающие радиоактивный распад) периоды полуснижения, однако в случае коэффициентов перехода они одинаковы, поскольку радиоактивный распад учитывается как в числителе, так и в знаменателе уравнения (2).

### Анализ данных

Для обработки информации использовались статистические методы, предложенные в работе [14]. К каждой выборке (т.е. комбинации вид продукции/год) применялся критерий для отбраковки данных. К малым выборкам (менее 25 значений) применяли критерий Диксона, а к более крупным — применяли стандартные статистические критерии [15]. После отбраковки данных определяли параметры распределения. Таким образом создавался набор средних значений для каждой комбинации вид продукции/год. Экологические периоды полуснижения  $K_n$  рассчитывали с помощью стандартных методов линейной регрессии [16].

### Реабилитационные мероприятия

Как отмечено выше, при оценке данных по динамике коэффициентов перехода важно учитывать влияние защитных мероприятий. В рамках ФЦП “Сохранение и восстановление плодородия почв земель сельскохозяйственного назначения и агроландшафтов как национального достояния России” в юго-западных районах Брянской области проводились работы по реабилитации загрязненных территорий (табл. 2) [2].

Проведение этих мероприятий сказалось на снижении загрязнения кормов и, как следствие,

**Таблица 2.** Объемы культуртехнических и агрохимических работ на загрязненных землях Брянской области, тыс. га [2]

**Table 2.** Soil based agrotechnical and agrochemical measures applied in contaminated areas of the Bryansk region, thousand hectares [2]

| Виды работ                     | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Культуртехнические мероприятия | 14.6 | 11.9 | 9.4  | 11.2 | 9.5  | 14.5 | 12.5 | 8.0  |
| Известкование                  | 3.5  | 2.9  | 2.2  | 0.7  | 1.1  | 1.4  | 2.2  | 1.9  |
| Фосфоритование                 | 2.1  | 3.6  | 2.5  | —    | —    | —    | 0.6  | 0.6  |
| Калиевание                     | 5.0  | 2.3  | 1.0  | 1.5  | 1.5  | 2.8  | 2.2  | 1.7  |
| Итого                          | 25.2 | 20.7 | 15.1 | 13.4 | 12.1 | 18.7 | 17.5 | 12.2 |

на динамике коэффициентов перехода из почвы в растительность. Оценка влияния проводимых реабилитационных мероприятий на величины  $K_p$  и динамику их изменения в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС также являлось одной из задач этой статьи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

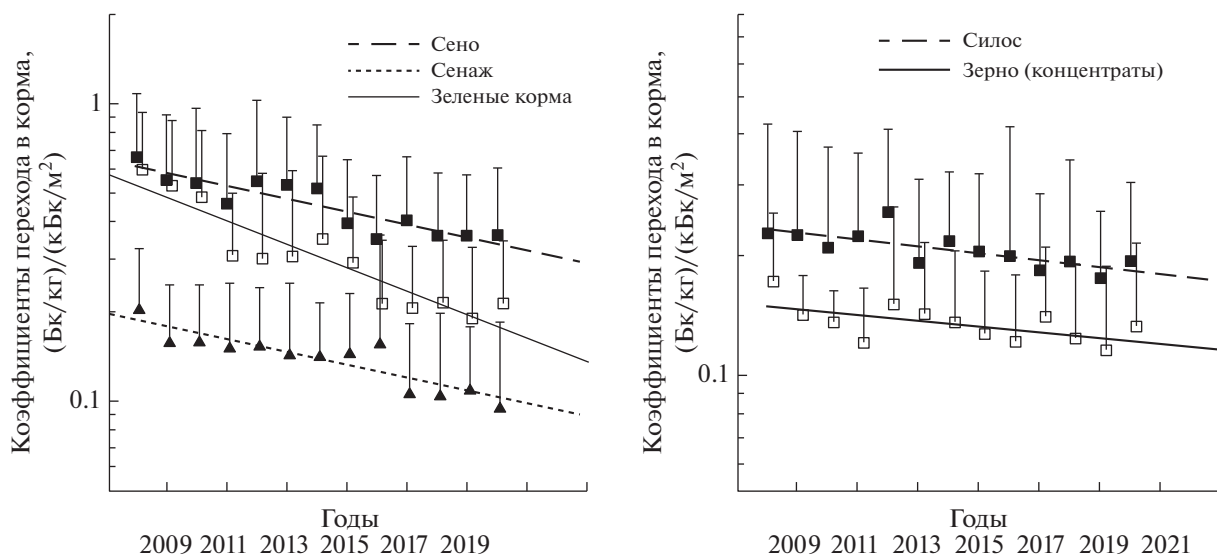
### Динамика снижения $K_p$ в $^{137}\text{Cs}$ в корма: обобщенные данные

Данные, отражающие динамику изменения  $K_p$  с 2008 по 2020 г., приведены на рис. 1. Видно, что за период наблюдений  $K_p$  уменьшились от 3 до 10 раз. Отметим, что данные, приведенные на рис. 1, сгруппированы по видам кормов и являются обобщенными данными для юго-западных районов Брянской области, наиболее пострадавших после аварии на ЧАЭС. Такой подход позво-

ляет получить оценку периодов  $K_p$  в корма на максимально большом статистическом материале, хотя и не всегда допускает оценку роли факторов, определяющих это снижение.

Динамика снижения коэффициентов перехода  $^{137}\text{Cs}$  в корма в 2008–2020 гг. зависела как от особенностей возделывания кормов, так и от проводимых реабилитационных мероприятий. Наиболее значительным снижением  $K_p$  было для зеленых кормов. Менее существенное уменьшение  $K_p$  в рассматриваемый период отмечалось для сена и сенажа, и наиболее медленно снижение  $^{137}\text{Cs}$  в корма отмечалось для силоса и зерна.

Отмеченные различия могут быть связаны с разным распределением  $^{137}\text{Cs}$  в почвах, на которых производились эти корма. Так, на пахотных угодьях, на которых выращивается зерно и кукуруза на силос, радионуклиды распределены в пахотном слое (0–20 см) равномерно, на обрабаты-



**Рис. 1.** Динамика коэффициентов перехода в корма в юго-западных районах Брянской области в отдаленный период после аварии на ЧАЭС.

**Fig. 1.** Dynamics of transfer factors to the forage produced in the south-western districts of the Bryansk region in the long term after the Chernobyl accident.



ваемых сенокосах, на которых выращиваются травы на сено или сенаж, радионуклиды распределены в слое 0–10 см (на глубину обработки). Для производства зеленых кормов часто используются необработываемые пастбища и заливные луга, где  $^{137}\text{Cs}$  содержится главным образом в верхнем слое 5 см. Соответственно выщелачивание радионуклидов из корнеобитаемого слоя протекает с разной скоростью, внося различный вклад в снижение содержания  $^{137}\text{Cs}$  в почве в форме, доступной для корневого усвоения.

Периоды полуснижения коэффициентов перехода в рассматриваемые виды кормов, рассчитанные на основе выражения (2), приведены в табл. 3. При анализе этих данных необходимо отметить, что динамика коэффициентов перехода в сено и сенаж довольно близка. Коэффициент корреляции между концентрациями  $^{137}\text{Cs}$  в этих видах продукции в рассматриваемый период равен 0.79. По-видимому, это объясняется тем, что при приготовлении сена и сенажа использовались травы с одних и тех же или близких по качеству кормовых угодий.

Представленные данные показывают, что снижение коэффициентов перехода достаточно хорошо описывается однокомпонентной моделью: коэффициенты детерминации варьируют от 0.65 до 0.87. В то же время применение двухкомпонентной модели в некоторых случаях позволяет существенно повысить качество аппроксимации. Так, применение двухкомпонентной модели для описания коэффициентов перехода в зеленые корма (рис. 2) позволяет увеличить значимость регрессии ( $R^2$ ) до 0.98.

Возможным объяснением динамики коэффициентов перехода в зеленые корма является то, что первый период полуснижения соответствует периоду времени, непосредственно следующим за проведенными мероприятиями, тогда как второй период (15.4 года) соответствует естественному снижению  $K_p$ . В пользу такого вывода свидетельствует значение второго периода полуснижения, которое близко к значению периода полуснижения для сена (15.8 года).

Анализ данных рис. 1 позволяет сделать вывод, что коэффициенты перехода  $^{137}\text{Cs}$  в кормовые растения имеют достоверную тенденцию к снижению ( $R^2 > 0.9$ ). Представленные данные находятся в достаточно хорошем соответствии с оценками, полученными на основе наблюдений за глобальными выпадениями (периоды полуснижения коэффициентов перехода равны 8–15 годам в среднем для всех видов растений) [5] и оценками вторых периодов полуснижения, полученными после аварии на Чернобыльской АЭС [1].

Для получения соотношений между коэффициентами перехода в различные виды кормов

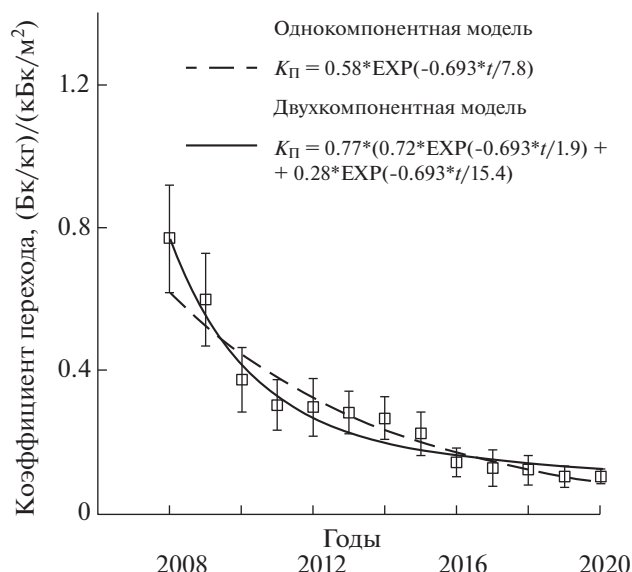
**Таблица 3.** Периоды полуснижения коэффициентов перехода в корма, годы  
**Table 3.** Half-lives of the  $^{137}\text{Cs}$  transfer factors in the fodder, years

| Вид кормов    | $K_p(0)$ | $T_{1/2}$ | $R^2$ |
|---------------|----------|-----------|-------|
| Сено          | 0.64     | 15.8      | 0.81  |
| Сенаж         | 0.16     | 12.8      | 0.74  |
| Зеленые корма | 0.58     | 7.8       | 0.87  |
| Силос         | 0.21     | 28.9      | 0.65  |
| Зерно         | 0.15     | 19.7      | 0.69  |

имеющиеся данные были объединены, и отношения были рассчитаны отдельно для каждого года и каждого вида кормов. Нормируя средние значения  $K_p$  на соответствующее значение для сена, корма можно расположить в следующий ряд по возрастанию коэффициентов перехода: зерно (концентраты) ( $0.27 \pm 0.04$ )  $\approx$  сенаж ( $0.23 \pm 0.06$ )  $<$  силос ( $0.37 \pm 0.05$ )  $<$  зеленая масса ( $0.6 \pm 0.08$ )  $<$  сено (1.0).

*Динамика снижения коэффициентов перехода  $^{137}\text{Cs}$  в корма: данные, сгруппированные по районам и хозяйствам*

Данные, приведенные на рис. 1 и в табл. 3, представляют информацию, усредненную по пяти наиболее загрязненным юго-западным районам Брянской области, и не позволяют оценить



**Рис. 2.** Динамика снижения  $K_p$   $^{137}\text{Cs}$  в зеленые корма. Сравнение однокомпонентной и двухкомпонентной моделей.

**Fig. 2.** Dynamics of  $^{137}\text{Cs}$  transfer factors reduction to the green forage. Comparison of one-component and two-component models.

**Таблица 4.** Динамика снижения коэффициентов перехода  $^{137}\text{Cs}$  в кормах. Районы, в которых данные показывали тренды к увеличению  $K_n$ , показаны затенением

**Table 4.** Dynamics of the reduction of the  $^{137}\text{Cs}$  transfer factors ( $T_f$ ) to fodder. Areas where the data showed temporal trends towards an increase in ( $T_f$ ) values are shown by shading

| Вид корма     | Район          | $K_n(0)$<br>(средний) | $K_n(0)$ | $T_{1/2}$ , годы |               | $R^2$ |
|---------------|----------------|-----------------------|----------|------------------|---------------|-------|
|               |                |                       |          | по районам       | по хозяйствам |       |
| Сено          | Гордеевский    | 0.56                  | 1.0      | 9.9              | 7.9–16.6      | 0.81  |
|               | Клинцовский    |                       | 0.33     | 6.1              | 5.9–12.8      | 0.71  |
|               | Красногорский  |                       | 0.8      | —                | —             | —     |
|               | Новozyбковский |                       | 0.43     | 25.7             | 5.7–31.5      | 0.72  |
|               | Злынковский    |                       | 0.84     | 19.76            | 17.8–21.0     | 0.52  |
| Сенаж         | Гордеевский    | 0.19                  | 0.22     | 9.24             | 9.1–30.0      | 0.48  |
|               | Клинцовский    |                       | 0.085    | 11.5             | 6.3–23.1      | 0.47  |
|               | Красногорский  |                       | 0.14     | —                | —             | —     |
|               | Новozyбковский |                       | 0.15     | 19.25            | 4.7–12.8      | 0.28  |
| Зеленые корма | Гордеевский    | 0.58                  | 0.62     | 5.13             | 4.1–19.8      | 0.52  |
|               | Клинцовский    |                       | 0.57     | 5.82             | 3.5–7.5       | 0.57  |
|               | Красногорский  |                       | 0.25     | 34.65            | —             | 0.19  |
|               | Новozyбковский |                       | 0.38     | 6.73             | 5.6–8.7       | 0.66  |
|               | Злынковский    |                       | 0.36     | 15.75            | 7.45–40.8     | 0.29  |
| Силос         | Гордеевский    | 0.24                  | 0.27     | 17.8             | 13–40         | 0.41  |
|               | Клинцовский    |                       | 0.13     | 11.9             | 5.0–53.9      | 0.4   |
|               | Красногорский  |                       | 0.15     | —                | 6.9–16.5      | —     |
|               | Новozyбковский |                       | 0.21     | 21.7             | 7.8–21.66     | 0.29  |
|               | Злынковский    |                       | 0.38     | 12.6             | 12.4–50.0     | 0.44  |
| Зерно         | Гордеевский    | 0.15                  | 0.28     | 12.4             | 9.1–36        | 0.45  |
|               | Клинцовский    |                       | 0.21     | 15.1             | 4.4–12.83     | 0.94  |
|               | Красногорский  |                       | 0.12     | —                | —             | —     |
|               | Новozyбковский |                       | 0.15     | —                | —             | —     |

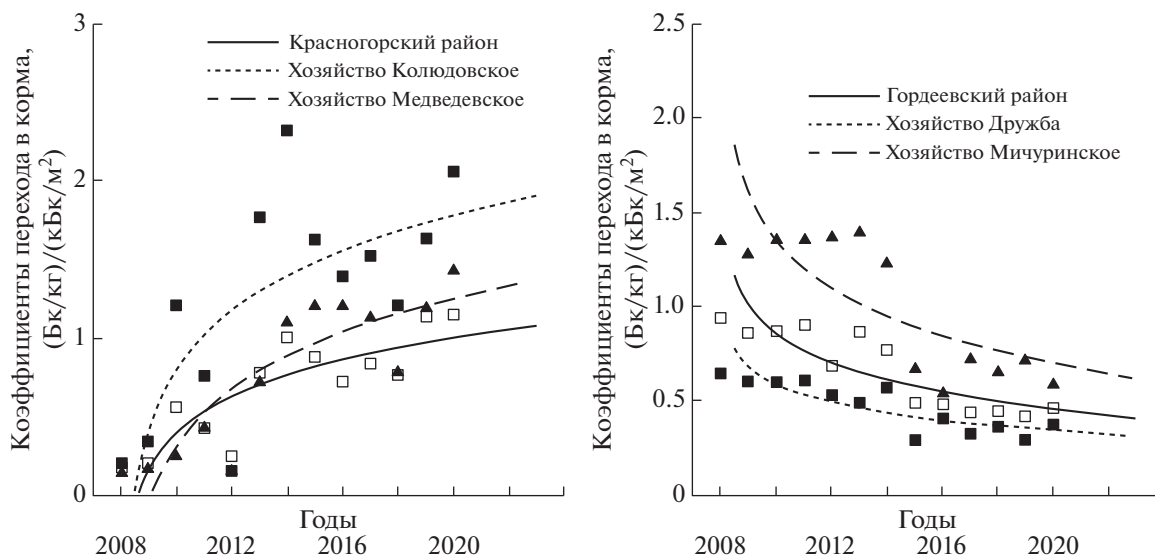
локальные закономерности, характерные для каждого района. Вследствие этого периоды полуснижения были рассчитаны отдельно для каждого района и хозяйства, находящихся в зоне загрязнения (табл. 4).

Видно, что в большинстве случаев значения периодов полуснижения, рассчитанные на основе всех данных (табл. 3), соответствуют диапазонам значений, рассчитанных для отдельных районов (табл. 4). Средние значения  $K_n(0)$  — параметра модели в уравнении (2), рассчитанные на основе всех данных и данных для отдельных районов, также достаточно близки. В то же время отмечаются достаточно существенные отличия между районами.

Эти отличия связаны как почвенными характеристиками используемых земель, так и объемами мероприятий, проводимых в период до 2008 г. По величине  $K_n(0)$  районы можно представить в виде следующего ряда: Гордеевский > Злынков-

ский > Новozyбковский ≥ Клинцовский ≥ Красногорский. На основе этих данных можно ожидать, что более масштабные меры применялись до 2008 г. в Клинцовском, Красногорском и Новozyбковском районах и в значительно меньшем объеме они проводились в Гордеевском и Злынковском районах:  $K_n$  ((Бк/кг)/(кБк/м<sup>2</sup>)), тогда как в Клинцовском и Новozyбковском они равны 0.33 и 0.43 ((Бк/кг)/(кБк/м<sup>2</sup>)) (табл. 4).

Аналогичные закономерности отмечаются и для других видов кормов: в Клинцовском и Новozyбковском районах  $K_n(0)$  в силос оценены как 0.13 и 0.15 ((Бк/кг)/(кБк/м<sup>2</sup>)), тогда как в Гордеевском и Злынковском районах средние значения этого параметра существенно выше и равны 0.38 и 0.27 ((Бк/кг)/(кБк/м<sup>2</sup>)) (табл. 4). Это могло существенно отразиться на динамике изменения коэффициентов перехода после 2008 г., поскольку после прекращения и снижения объемов применения мероприятий возможен рост коэффици-



**Рис. 3.** Динамика коэффициентов перехода в сено Красногорского и Гордеевского районов Брянской области. Данные приводятся как геометрические средние для районов и типичных хозяйств.

**Fig. 3.** Dynamics of transfer factors to hay in Krasnogorsk and Gordeyevsky districts of the Bryansk region. The data are given as geometric means for districts and representative farms.

ентов перехода, который компенсирует их естественное снижение или даже может привести к их росту на протяжении определенного периода.

Параметры снижения  $K_n$  в корма отдельных районов также сильно варьируют. Следует выделить данные, относящиеся к Красногорскому району, где отмечалась тенденция к росту коэффициентов перехода практически во все виды кормов. Отметим, что эта тенденция сохраняется на уровне отдельных хозяйств (рис. 3).

В то же время для некоторых районов отмечено более быстрое снижение коэффициентов перехода в корма по сравнению со снижением  $K_n$ , которые усреднены для всей зоны загрязнения (рис. 1). В качестве примера на рис. 3 (а) показана динамика  $K_n$  в сено в Красногорском районе, тогда как на рис. 3 (б) приводятся данные о коэффициентах перехода  $^{137}\text{Cs}$  в сено Гордеевского района. Изменения  $K_n$   $^{137}\text{Cs}$  в сено в типичных хозяйствах характеризуются такой же динамикой и полностью коррелируют с динамикой изменения  $K_n$  на уровне районов.

Изменение  $K_n$   $^{137}\text{Cs}$  в другие виды кормов практически полностью соответствует закономерностям, отмеченным для сена, повышая надежность этого вывода. При этом следует отметить, что  $K_n$   $^{137}\text{Cs}$  в сено Красногорского района в 2008 г. были очень низки и были ниже, чем наблюдаемые для других районов. Тренды снижения  $K_n$   $^{137}\text{Cs}$  в кормах других районов отличаются от динамики изменения  $K_n$   $^{137}\text{Cs}$  в кормах Красногорского района и характеризуются постоянным

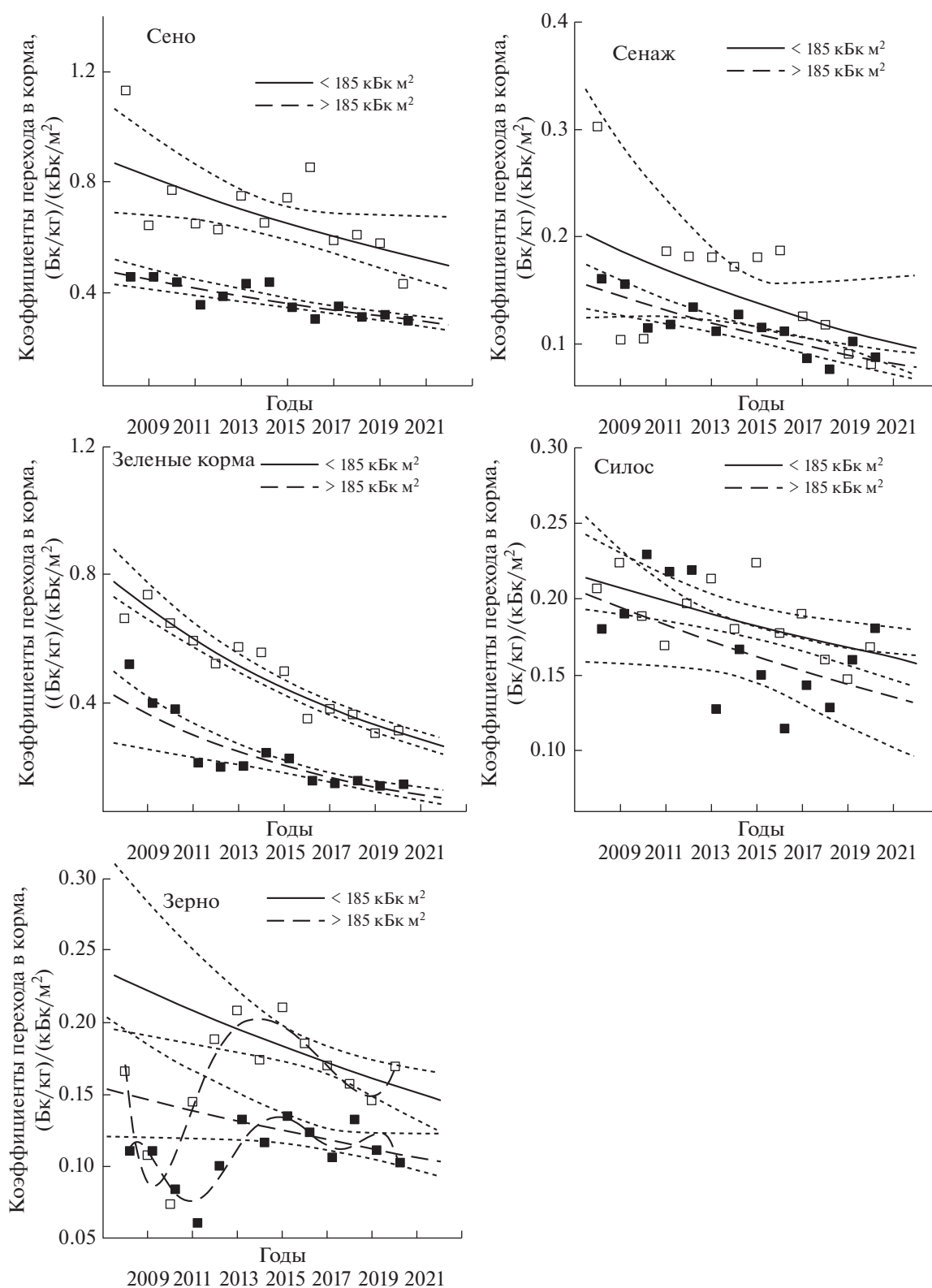
снижением. Отметим, что периоды полуснижения  $K_n$   $^{137}\text{Cs}$  в корма в большинстве случаев меньше периодов, рассчитанных на основе данных для юго-западных районов в целом.

На основании этого анализа можно сделать вывод, что несмотря на то, что динамика изменения коэффициентов перехода на уровне отдельных пунктов наблюдения (хозяйств) сильно варьирует, параметры снижения, обобщенные для достаточно больших регионов, соответствуют экспоненциальному снижению. При этом, чем больше территории, для которых проводилось обобщение данных, тем это соответствие выше.

#### *Снижение $^{137}\text{Cs}$ в корма в зонах с различной плотностью выпадений*

Учитывая различия в объемах проведения реабилитационных мероприятий в хозяйствах с различными уровнями загрязнения, показатели, относящиеся к хозяйствам с разными уровнями загрязнения, были разделены на две группы — данные, полученные в хозяйствах со средними уровнями загрязнения больше  $185 \text{ kBq/m}^2$ , и данные по хозяйствам с плотностями загрязнения меньше  $185 \text{ kBq/m}^2$  (рис. 4, табл. 5).

Из данных рисунка видно, что коэффициенты перехода  $^{137}\text{Cs}$  в сено, сенаж и зеленые корма, производимые в зоне с плотностью загрязнения менее  $185 \text{ kBq/m}^2$  ( $5 \text{ Ки/км}^2$ ) в 2–3 раза больше, по сравнению с  $K_n$ , рассчитанному для зоны с плотностью загрязнения по  $^{137}\text{Cs}$  более этой величины.



**Рис. 4.** Динамика  $K_p$  в зерно в зонах с высокой ( $>185 \text{ kBq/m}^2$ ) и низкой плотностью ( $<185 \text{ kBq/m}^2$ ) загрязнения почвы  $^{137}\text{Cs}$ . Для зерна тренды рассчитан на основе данных 2014–2020 гг. Пунктиром даны 95%-ные доверительные интервалы.

**Fig. 4.** The dynamics of transfer factors to grain in the zones with high ( $>185 \text{ kBq/m}^2$ ) and low soil contamination density ( $<185 \text{ kBq/m}^2$ ) with  $^{137}\text{Cs}$ . The trends were calculated based on 2014–2020 data. Dotted lines represent 95% confidence intervals.

**Таблица 5.** Периоды полуснижения  $K_n$  в корма в зонах с различной плотностью загрязнения, годы  
**Table 5.** Half-lives of the  $^{137}\text{Cs}$  transfer factors ( $T_p$ ) to fodder in areas with different contamination densities, years

| Продукт            | Плотность               | $K_n(0)$ | $T_{1/2}$ (лет)          |           | $R^2$ | Отношение $K_n(0)$ |
|--------------------|-------------------------|----------|--------------------------|-----------|-------|--------------------|
|                    |                         |          | по зонам                 | среднее   |       |                    |
| Сено               | <185 кБк/м <sup>2</sup> | 0.88     | 15.4                     | 15.8      | 0.42  | $2.3 \pm 0.5$      |
|                    | >185 кБк/м <sup>2</sup> | 0.48     | 16.9                     |           | 0.73  |                    |
| Сенаж              | <185 кБк/м <sup>2</sup> | 0.22     | 12.4                     | 12.8      | 0.13  | $1.4 \pm 0.65$     |
|                    | >185 кБк/м <sup>2</sup> | 0.16     | 13.1                     |           | 0.72  |                    |
| Зеленые корма      | <185 кБк/м <sup>2</sup> | 0.68     | 9.9                      | 7.9       | 0.91  | $2.1 \pm 0.4$      |
|                    | >185 кБк/м <sup>2</sup> | 0.39     | 7.1                      |           | 0.82  |                    |
| Силос              | <185 кБк/м <sup>2</sup> | 0.26     | 18.7 (46.2) <sup>1</sup> | 28.9 (33) | 0.4   | $1.5 \pm 0.4$      |
|                    | >185 кБк/м <sup>2</sup> | 0.19     | 20.4 (31.5)              |           | 0.3   |                    |
| Зерно <sup>2</sup> | <185 кБк/м <sup>2</sup> | 0.24     | 17.8                     | 19.8      | 0.52  | $1.8 \pm 0.6$      |
|                    | >185 кБк/м <sup>2</sup> | 0.15     | 21.7                     |           | 0.42  |                    |

<sup>1</sup>В скобках приводятся данные для периода времени 2008–2020 гг.

<sup>2</sup>Данные для зерна приводятся для периода времени 2013–2020 гг.

Поскольку данные для зерна и силоса в период с 2008 по 2012 г. не показывали тенденцию к снижению,  $T_e$  были рассчитаны для промежутка 2013–2020 гг., когда влияние мероприятий было существенно меньше по сравнению с периодом времени с 2008 по 2013 г., когда проводились мероприятия в рамках Федеральной целевой программы по преодолению последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Основным отличием между сельскохозяйственными угодьями, относящимися к этим зонам загрязнения, было проведение защитных и реабилитационных мероприятий. Так, в зоне с плотностью загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  менее 185 кБк/м<sup>2</sup> агротехнические и агрохимические мероприятия в растениеводстве ведутся без ограничений по принятым для данной почвенно-климатической зоны технологиям [1].

Минеральные и органические удобрения вносятся в дозах, обеспечивающих наиболее высокие прибавки урожая. При более высоких уровнях загрязнения проводятся защитные и реабилитационные мероприятия, включая коренное улучшение с применением известковых мелиорантов из расчета 1.5–2.0 дозы по гидролитической кислотности и ежегодным внесением повышенных в 1.5 раза доз фосфорных и калийных удобрений, а также применение повышенных доз фосфорных и калийных удобрений на пашне [1, 2, 5, 13].

Из представленных данных видно, что эффективность мероприятий на лугах и пастбищах, отношение  $K_n$  в сено и зеленые корма в хозяйствах с плотностью загрязнения по  $^{137}\text{Cs}$  менее 185 кБк/м<sup>2</sup> к коэффициентам перехода в хозяйствах с плот-

ностью загрязнения по  $^{137}\text{Cs}$  более 185 кБк/м<sup>2</sup> составляло 2.1–2.3 раза. Для пашни эта величина составила 1.4–1.6 раза. Это хорошо согласуется с общими данными об эффективности реабилитационных мероприятий в сельском хозяйстве. В период с 2010 по 2012 г. отмечался определенный рост концентраций  $^{137}\text{Cs}$  в зерне и кукурузе на силос. За этот период концентрации  $^{137}\text{Cs}$  в этих видах продукции увеличились до 30%. Рост  $K_n$  в зерно и кукурузу можно объяснить снижением объемов проведения защитных мероприятий. В определенной степени это отмечалось для сена и сенажа (рис. 1 и рис. 3), и только для зеленых кормов наблюдалось устойчивое снижение уровней загрязнения на всем рассматриваемом промежутке времени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют сделать вывод, что динамика  $K_n$  на уровне регионов, подвергшихся загрязнению, определяется естественными процессами сорбции в почвах различных сельскохозяйственных земель, применяемыми реабилитационными мероприятиями, долей угодий с высокими уровнями загрязнений (на которых применяются контрмеры), а также предысторией проведения мероприятий до периода времени, для которого проводятся оценки. Периоды полуснижения коэффициентов перехода в корма ( $T_e$ ), оцененные для юго-западных районов в целом, варьируют от 7.8 до 28.9 года и согласуются со вторыми периодами полуснижения  $K_n$ , оцененных на основе данных для первых 8 лет после

Чернобыльской аварии. Более короткие  $T_e$  коэффициентов перехода характерны для сена (15.8 года), сенажа (12.8 года) и зеленых кормов (7.8 года). Существенно более длинные  $T_e$  (28.9 и 19.7 года) отмечены для кукурузы и зерна, которые производятся на пашне, где радионуклиды распределены равномерно в пахотном слое. Между  $K_n$ , рассчитанными для сена и сенажа, отмечена статистическая значимая корреляция. Периоды полуснижения для кормов, рассчитанные для отдельных районов, колеблются в достаточно широком диапазоне: для сена — от 6.1 до 25.7 года, для сенажа от 9.24 до 19.25 года, для зеленых кормов от 5.1 до 15.75 года и для силоса и сена от 11.9 до 21.7 года. Для Красногорского района статистически значимого снижения выявлено не было. Отмеченные особенности динамики  $K_n$  в корма объясняются различными объемами реабилитационных мероприятий, как применяемых в период с 2008 по 2020 г., так и до 2008 г.  $T_e$  коэффициентов перехода, оцененные для зон с различным характером загрязнения, довольно близки. В то же время  $K_n$ , рассчитанные для периода времени 2008–2020 гг., примерно в 1.4–1.6 для зерна и силоса и 1.9–2.3 для остальных кормов в зоне с низкими уровнями загрязнения, где защитные мероприятия практически не проводились, были выше. Это позволяет предложить анализ на основе оценки  $K_n$  в зонах с разной плотностью загрязнения как средство для интегральной оценки эффективности защитных и реабилитационных мероприятий, применяемых в сельском хозяйстве на загрязненных территориях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиоэкологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС: биологические эффекты, миграция, реабилитация загрязненных территорий: Монография / Под ред. чл.-корр. РАН Н.И. Санжаровой и проф. С.В. Фесенко. М.: РАН, 2018. 278 с. [Radioekologicheskie posledstviya аварии na Chernobyl'skoj AES: biologicheskie efekty, migraciya, rehabilitaciya zagryaznennyh territorij: Monografiya / Pod red. chl.-korr. RAN NI Sanzharovoj i prof. SV Fesenko. M.: RAN; 2018. 278 p. (In Russ.)]
2. Alexakhin R.M., Fesenko S.V., Sanzharova N.I. Serious radiation accidents and the radiological impact on agriculture // Radiat. Prot. Dosim. 1996. V. 64. P. 37–42.
3. Fesenko S.V., Alexakhin R.M., Spiridonov S.I., Sanzharova N.I. Dynamics of  $^{137}\text{Cs}$  concentration in agricultural products in areas of Russia subjected to contamination after the accident at the Chernobyl nuclear power plant // Radiat. Prot. Dosim. 1995. V. 60. № 2. P. 155–166.
4. IAEA, 2006. International Atomic Energy Agency. Environmental Consequences of the Chernobyl Accident and Their Remediation: Twenty Years of Experience. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group "Environment" (EGE). Vienna: IAEA, 2009.
5. Alexakhin R.M., Sanzharova N.I., Fesenko S.V. et al. Chernobyl radionuclide distribution, migration, and environmental and agricultural impacts // Health Phys. 2007. V. 93. № 5. P. 418–426.
6. Sanzharova N.I., Fesenko N.V., Alexakhin R.M. et al. Changes in the form of  $^{137}\text{Cs}$  and its availability for plants as dependent on properties of fallout after the Chernobyl nuclear power plant accident // Sci. Total Environ. 1994. V. 154. P. 9–22.
7. Фесенко С.В., Санжарова Н.И., Лисянский К.Б., Алексахин Р.М. Динамика снижения коэффициентов перехода  $^{137}\text{Cs}$  в сельскохозяйственные растения после аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т. 38. № 2. С. 256–273. [Fesenko S.V., Sanzharova N.I., Lisyanskiy K.B., Alexakhin R.M. Dinamika snizheniya koeficientov perehoda  $^{137}\text{Cs}$  v sel'skhozajstvennye rastenija posle аварии na Chernobyl'skoj AJeS // Radiacionnaya biologiya. Radiojekologiya. 1998. V. 38. № 2. P. 256–273 (In Russ.)]
8. Fesenko S.V., Colgan P.A., Sanzharova N.I. et al. The dynamics of the transfer of caesium-137 to animal fodder is areas of Russia affected by the Chernobyl accident and resulting doses from the consumption of milk and milk products // Radiat. Prot. Dosim. 1997. V. 69. № 4. P. 289–299.
9. Quantification of Radionuclide Transfer in Terrestrial and Freshwater Environments for Radiological Assessments, 1616. Vienna: IAEA, 2010.
10. Fesenko S., Shinano T., Onda Yu., Dercon G. Dynamics of radionuclide activity concentrations in weed leaves, crops and of air dose rate after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident // J. Environ. Radioact. 2020. V. 222. 106347.
11. Tagami K., Tsukada H., Uchida S., Howard B.J. Changes in the soil to brown rice concentration ratio of radiocaesium before and after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident in 2011 // Environ. Sci. Technol. 2018. V. 52. P. 8339.
12. Tagami K., Uchida S. Effective half-lives of  $^{137}\text{Cs}$  in giant butterbur and field horsetail, and the distribution differences of potassium and  $^{137}\text{Cs}$  in aboveground tissue parts // J. Environ. Radioact. 2015. V. 141. P. 138–145.
13. Прудников П.В. Использование агрономических руд и новых комплексных минеральных удобрений на радиоактивно загрязненных почвах. Брянск: ФГБУ Центр химизации и сельскохозяйственной радиологии "Брянский", 2012. [Prudnikov P.V. Ispol'zovanie agronomicheskikh rud i novyh kompleksnyh mineral'nyh udobrenij na radioaktivno zagryaznennyh pochvah. Brjansk: FGBU Centr himizacii i sel'skhozajstvennoy radiologii "Brjanskiy", 2012 (In Russ.)]
14. Гераськин С.А., Фесенко С.В., Черняева Л.Г., Санжарова Н.И. Статистические методы анализа эмпирических распределений коэффициентов накопления радионуклидов растениями // Сельскохозяйственная биология. 1991. № 1. С. 130–137. [Geras'kin S.A., Fesenko S.V., Chernyaeva L.G., Sanzharova N.I. Statisticheskie metody analiza jempiricheskikh raspredelenij koeficientov nakoplenija radionuklidov rastenijami //

- Sel'skoho-zajstvennaja biologija. 1991. № 1. P. 130–137. (In Russ.)]
15. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. Основы моделирования и первичная обработка данных. М., 1983. [Ajvazjan S.A., Enjukov I.S., Meshalkin L.D. Prikladnaja statistika. Osnovy modelirovaniya i pervichnaja obrabotka dannyh. M., 1983. (In Russ.)]
  16. Закс Л. Статистическое оценивание. М., 1976. [Zaks L. Statisticheskoe ocenivanie. M., 1976 (In Russ.)]
  17. Pröhl G., Ehlken S., Fiedler I. et al. Ecological half-lives of  $^{90}\text{Sr}$  and  $^{137}\text{Cs}$  in terrestrial and aquatic ecosystems // J. Environ. Radioact. 2006. V. 91. № 1–2. P. 41–72.
  18. Mück K. Long-term effective decrease of cesium concentration in foodstuffs after nuclear fallout // Health Phys. 1997. V. 72. № 5. P. 659–673.
  19. Панов А.В., Фесенко С.В., Санжарова Н.И. и др. Влияние сельскохозяйственных контрмер на облучение населения территорий, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск. 2006. Т. 46. № 2. С. 273–279. [Panov A.V., Fesenko S.V., Sanzharova N.I. i dr. Vliyanie sel'skoko-hozyaistvennykh kontrmer na obluchenie naseleniya territorii, posttravshikh ot avarii na Chernobyl'skoi AES // Radiatsiya i risk. 2006. V. 46. № 2. P. 273–279 (In Russ.)]
  20. Sources, Effects and Risks of Ionising Radiation. UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 1988. Report to the General Assembly. N.Y: United Nations, 1988. 645 p.
  21. Shutov V.N., Bruk G.Y., Balonov M.I. et al. Caesium and strontium radionuclide migration in the agricultural ecosystem and estimation of the internal doses to the population // The Chernobyl Papers. V. 1 / Eds S.E. Merwin and M.I. Balonov. United States: Research Enterprises, 1993.
  22. Fesenko S.V., Jacob P., Alexakhin R. et al. Important factors governing exposure of the population and countermeasure application in rural settlements of the Russian Federation in the long term after the Chernobyl accident // J. Environ. Radioact. 2001. V. 56. P. 77–98.
  23. Fesenko S.V., Sanzharova N.I., Spiridonov S.I., Alexakhin R.M. Dynamics of  $^{137}\text{Cs}$  bioavailability in a soil-plant system in areas of the Chernobyl nuclear power plant accident zone with a different physico-chemical composition of radioactive fallout // J. Environ. Radioact. 1996. V. 34. P. 287–313.
  24. Handbook of Parameter Values for the Prediction of Radionuclide Transfer in Terrestrial and Freshwater Environments, Technical Reports Series No. 472. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2010.

## Dynamics of $^{137}\text{Cs}$ Concentration in Fodders in the Long-Term after the Chernobyl Accident

S. V. Fesenko<sup>a, #</sup>, P. V. Prudnikov<sup>b</sup>, N. N. Isamov<sup>a</sup>, E. S. Emlyutina<sup>a</sup>, and I. E. Titov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Russian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Russia

<sup>b</sup>Bryansk Center of Agrochemradiology, Bryansk, Russia

<sup>#</sup>E-mail: Corwin\_17F@mail.ru

The data on the dynamics of  $^{137}\text{Cs}$  transfer coefficients to feed in the long term after the Chernobyl accident (2008–2020) are presented. It is shown that the ecological half-lives of transfer coefficients ( $T_f$ ) varied from 7.8 to 28.9 years. The obtained estimates are consistent with the second half-life periods of transfer coefficients estimated based on data for the first 8 years after the Chernobyl accident. The peculiarities of  $T_f$  to feed dynamics were in a good agreement with the scales of remediation actions carried out in the contaminated territories.

**Keywords:**  $^{137}\text{Cs}$ , agricultural plants, fodder, transfer coefficients, countermeasures, half-lives

УДК 539.163:582.475.4:631.45:502.05:614.876

## ВЕРИФИКАЦИЯ МИГРАЦИОННО-ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ В СОСНОВЫХ НАСАЖДЕНИЯХ В ПЕРВЫЙ ГОД ПОСЛЕ АВАРИЙНЫХ ВЫПАДЕНИЙ

© 2022 г. А. Н. Переволоцкий<sup>1</sup>, Т. В. Переволоцкая<sup>1</sup>, С. А. Гераськин<sup>1,\*</sup><sup>1</sup> Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск, Россия

\*E-mail: stgeraskin@gmail.com

Поступила в редакцию 26.05.2021 г.

После доработки 26.11.2021 г.

Принята к публикации 22.12.2021 г.

Представлены результаты верификации расчетных блоков миграционно-дозиметрической модели, предназначенной для оценки перераспределения радионуклидов между компартментами системы “поверхность кроны древесных растений — лесная подстилка или моховой покров — поверхностный слой почвы” при поступлении аварийных радиоактивных выпадений в сосновые насаждения и связанных с ним величин мощности дозы внешнего  $\gamma$ -облучения. Установлено удовлетворительное соответствие рассчитанных и эмпирических данных, полученных при проведении радиоэкологического мониторинга (1987–2008 гг.) в сосновых насаждениях, произрастающих в 30-километровой зоне отчуждения Чернобыльской АЭС. Рассчитанная активность  $^{137}\text{Cs}$  в основных компартментах исследуемой системы хорошо согласуется с результатами полевых исследований в 1987 г. Различия между измеренными и спрогнозированными величинами мощности поглощенной дозы внешнего  $\gamma$ -облучения на высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова составляют не более 10%, что свидетельствует об адекватном описании основных количественных характеристик поля ионизирующего излучения в сосновых насаждениях на основе разработанного дозиметрического блока модели.

**Ключевые слова:** радиоактивность, поверхность кроны древесных растений, поверхностный слой почвы, радионуклиды,  $\beta$ -излучение,  $\gamma$ -излучение, аварийные радиоактивные выпадения, мощность поглощенной дозы, сосновые насаждения, аварийный радиоактивный выброс

DOI: 10.31857/S0869803122020084

Сосновые насаждения являются одним из наиболее сложных природно-растительных комплексов для проведения радиоэкологических и дозиметрических исследований на ранних этапах после радиоактивных выпадений [1–4]. Это связано, прежде всего, с большой удельной биомассой ассимилирующих органов при значительной длительности их жизненного цикла и медленном поверхностном очищении, совместное действие которых определяет эффективное задерживание радионуклидов поверхностью кроны деревьев при выпадениях и, как следствие, формирование объемных источников ионизирующего излучения [5–7]. Значительные дозы внешнего  $\gamma$ -облучения в зоне распространения радиоактивных выбросов при авариях на НПО “Маяк” и Чернобыльской АЭС и высокая радиочувствительность этого вида древесных растений определили образование разнообразных радиационно-индуцируемых повреждений. Тем не менее при достаточно

полном и подробном описании радиобиологических эффектов хвойных насаждений до сих пор остаются малоизученными вопросы проведения расчетных оценок доз облучения не только древесных растений в целом, но и хвойных в частности. При этом следует указать, что практически все исследования по оценке доз облучения древесных растений осуществляли при помощи дозиметрической аппаратуры, зачастую с большой погрешностью измерения [8, 9]. По этой причине возрастает необходимость разработки и совершенствования миграционных и дозиметрических моделей, описывающих динамику формирования радиационной обстановки в сосновых насаждениях на ранних стадиях после аварийных радиоактивных выпадений. Одним из важных этапов их разработки является процесс верификации, позволяющий оценить соответствие расчетных и эмпирических дозовых показателей. При этом следует констатировать недостаточное количество



**Таблица 1.** Радиоэкологические характеристики пробных площадей опытных объектов [14, 16]  
**Table 1.** Radioecological characteristics of test sites of experimental objects

| Опытный объект | Расчетная плотность выпадений (1986 г.), МБк/м <sup>2</sup> |                   |                   |                   |                    |                   |                  | Измеренная мощность поглощенной дозы (1987 г.), нГр/с |
|----------------|-------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------|
|                | <sup>137</sup> Cs                                           | <sup>134</sup> Cs | <sup>144</sup> Ce | <sup>106</sup> Ru | <sup>110m</sup> Ag | <sup>125</sup> Sb | <sup>60</sup> Co |                                                       |
| Мс-1           | 5.3                                                         | 2.3               | 55                | 13                | —                  | 0.67              | 0.15             | 9.9                                                   |
| Чм-1           | 3.8                                                         | 1.8               | 24                | 7.1               | —                  | 0.26              | —                | 5.5                                                   |
| Пг-1           | 2.7                                                         | 1.3               | 5.3               | 2.4               | 0.08               | 0.21              | —                | 3.2                                                   |
| Гн-1           | 0.53                                                        | 0.23              | 1.4               | 1.5               | —                  | —                 | —                | 0.75                                                  |

эмпирических данных о распределении радионуклидов между компонентами соснового биогеоценоза и измеренных доз внешнего излучения на протяжении первого года после аварийных радиоактивных выпадений.

Цель исследования — верификация миграционно-дозиметрической модели формирования радиационной обстановки в сосновых насаждениях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Миграционно-дозиметрическая модель разработана для оценки распределения радионуклидов в системе “поверхность кроны древесных растений — лесная подстилка или моховой покров (в дальнейшем, напочвенный покров) — поверхностный слой почвы” при поступлении аварийных радиоактивных выпадений в сосновые насаждения и связанных с ним величин мощности дозы внешнего  $\gamma$ -облучения. В основу модели положен принцип взаимосвязи между физическими и биологическими процессами, отражающими перенос вещества и энергии в экосистеме соснового леса. На начальном этапе формирование радиационной обстановки, вследствие сильной задерживающей способности по отношению к радиоактивным выпадениям, основное количество радионуклидов и наибольшая энергия ионизирующего излучения сосредоточены в кроне древесных растений. В последующем, по мере процессов очищения крон, происходит перенос радиоактивных веществ на поверхность почвы с соответствующим изменением энергетических характеристик в подкroновом пространстве [10].

Модель включает в себя согласованные миграционный и дозиметрический расчетные блоки. Первый блок позволяет прогнозировать динамику перераспределения радионуклидов между компартментами системы “поверхность кроны древесных растений — напочвенный покров — поверхностный слой почвы” в течение года после аварийных радиоактивных выпадений. Второй блок предназначен для расчета динамики мощности поглощенной дозы по высоте древостоя от внешнего  $\gamma$ -облучения, обусловленной измене-

ниями активности радионуклидов в компартментах системы.

В основу разработки миграционного расчетного блока модели положены следующие положения и допущения.

Вследствие гипотетической аварийной ситуации происходит разовое поступление радионуклидов в окружающую среду в виде аэрозольных частиц с последующим осаждением на земную поверхность, определяемое величиной осаждения радионуклида из состава аварийных радиоактивных выпадений ( $\sigma$ , Бк/м<sup>2</sup>). В соответствии с имеющимися данными радиоэкологических исследований в составе выпадений рассмотрены <sup>137</sup>Cs, <sup>134</sup>Cs, <sup>144</sup>Ce, <sup>106</sup>Ru, <sup>110m</sup>Ag, <sup>125</sup>Sb и <sup>60</sup>Co (табл. 1).

Предполагается, что задерживание радионуклидов, осаждающихся из атмосферы, происходит по всей длине кроны деревьев. При этом основное количество частиц задерживается надземной фитомассой кроны (хвоя и кора веток) [2]. Величина биомассы кроны в течение первого года после выпадений принята неизменной для модальных сосновых насаждений Европейской части Российской Федерации [11].

Величина коэффициента первоначального задерживания радионуклидов ( $K_z$ ) консервативно принята равной величине сомкнутости крон в насаждении [2, 10]. Оставшаяся часть радионуклидов поступает на поверхность напочвенного покрова.

На протяжении года после аварийных выпадений происходит перераспределение радионуклидов внутри кроны дерева, удаление частиц выпадений за счет метеорологических (стряхивание ветром, смывание атмосферными осадками), физических (радиоактивный распад и силы гравитации) и биогенных (опад элементов надземной фитомассы) факторов. Период полураспада поверхности кроны принят равным 90 сут [10, 12].

В напочвенном покрове происходит перераспределение радионуклидов и постепенная их миграция в верхние слои минеральной части почвы. Период полураспада напочвенного покрова принят 500 сут в течение первого года после аварийных выпадений [13, 14].

В течение первого года после выпадений радионуклиды накапливаются в верхнем слое 0–1 см минеральной части почвы, который в наибольшей степени насыщен органо-минеральными веществами, способствующими сорбции радионуклидов [13, 14].

В течение вегетационного периода, в который произошли аварийные радиоактивные выпадения, корневым поступлением радионуклидов в древесное растение можно пренебречь, что подтверждается низкими значениями коэффициентов перехода радионуклидов для окоренной древесины и хвои текущего года формирования [13, 14].

Математическая модель распределения радионуклидов между компартментами системы “поверхность кроны древесных растений – напочвенный покров – поверхностный слой почвы” в сосновых биогеоценозах представлена системой линейных дифференциальных уравнений I порядка:

$$\begin{cases} \frac{dX_1}{dt} = X_1\lambda_{\gamma 1} \\ \frac{dX_2}{dt} = X_1\lambda_1 - X_2\lambda_{\gamma 2}, \\ \frac{dX_3}{dt} = X_2\lambda_2 - X_3\lambda_p \end{cases} \quad (1)$$

где  $X_1, X_2, X_3$  – активность каждого радионуклида из состава аварийных выпадений на поверхности кроны, в напочвенном покрове, поверхностном слое почвы, приходящихся на 1 м<sup>2</sup> земной поверхности соответственно, Бк/м<sup>2</sup>;  $\lambda_{\gamma 1}$  – эффективная постоянная очищения поверхности кроны от радионуклида, равная сумме постоянной очищения  $\lambda_1$  и радиоактивного распада  $\lambda_p$ , сут<sup>-1</sup>;  $\lambda_{\gamma 2}$  – эффективная постоянная очищения напочвенного покрова от радионуклида, равная сумме постоянной очищения  $\lambda_2$  и радиоактивного распада  $\lambda_p$ , сут<sup>-1</sup>. Постоянные переноса  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$  приняты одинаковыми для всех радионуклидов в составе выпадений.

Частное решение системы линейных уравнений для начальных условий ( $X_1(0) = \sigma \cdot K_3$ ,  $X_2(0) = \sigma(1 - K_3)$ ,  $X_3(0) = 0$ ) может быть найдено методом операционного исчисления.

$$\begin{cases} X_1(t) = \sigma K_3 e^{-\lambda_{\gamma 1} t} \\ X_2(t) = -\frac{\sigma K_3 \lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{-\lambda_{\gamma 1} t} + \frac{\sigma(\lambda_1 - \lambda_2(1 - K_3))}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{-\lambda_{\gamma 2} t}, \\ X_3(t) = E e^{-\lambda_{\gamma 1} t} + F e^{-\lambda_{\gamma 2} t} + G e^{-\lambda_p t} \end{cases} \quad (2)$$

где  $X_1(t), X_2(t)$  и  $X_3(t)$  – динамика активности радионуклида на поверхности кроны древесных растений, в напочвенном покрове и поверхностном слое почвы на 1 м<sup>2</sup> земной поверхности, Бк/м<sup>2</sup>;  $E, F, G$  – математические выражения:

$$E = -F - G \quad (3)$$

$$F = \sigma \left[ \frac{(1 - K_3)\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \right] \quad (4)$$

$$G = \sigma. \quad (5)$$

В соответствии с формулами (2–6) для каждого радионуклида выполнен расчет динамики активности в компартментах системы в течение года после аварийных выпадений. Величина поступления радионуклида <sup>137</sup>Cs, <sup>134</sup>Cs, <sup>144</sup>Ce, <sup>106</sup>Ru, <sup>110m</sup>Ag, <sup>125</sup>Sb и <sup>60</sup>Co на земную поверхность ( $\sigma$ ) принималась равной расчетной величине плотности загрязнения почвы в 1986 г. в соответствии с табл. 1.

Критерием работоспособности миграционно-расчетного блока миграционно-дозиметрической модели принято соответствие результатов расчета активности радионуклидов в системе “поверхность кроны древесных растений – напочвенный покров – поверхностный слой почвы” данным натурных исследований в 1987 г. в сосновых насаждениях, произрастающих в зоне аварийных выбросов на Чернобыльской АЭС [14].

Дозиметрический расчетный блок представляет собой модифицированный вариант ранее разработанной модели облучения древесных растений [15]. Авторами данной работы предложена формула расчета мощности поглощенной дозы  $\gamma$ -излучения, формируемой от бесконечно протяженных в продольном направлении источников конечной толщины, расположенных за защитой, путем интегрирования дозовой функции ослабления точечного источника излучения. Фактор накопления рассеянного излучения учтен с применением аппроксимирующей функции Тейлора.

Динамика мощности поглощенной дозы на высоте  $h_m$  от поверхности напочвенного покрова от внешнего  $\gamma$ -излучения радионуклида из состава аварийных выпадений в  $j$ -м компартменте системы оценивается по формуле, Гр/с:

$$P_j(t) = 2\pi K_\gamma \rho_a S_{A_j}(t) [E_2^*(z_1) - E_2^*(z_2)] / \mu_a, \quad (6)$$

где  $K_\gamma$  –  $\gamma$ -постоянная радионуклида из состава аварийных выпадений, Гр м<sup>2</sup>/(Бк с);  $S_{A_j}(t)$  – динамика удельной активности в  $j$ -компартементе исследуемой системы, Бк/кг;  $\mu_a$  – линейный коэффициент ослабления  $\gamma$ -излучения в воздухе, м<sup>-1</sup>;  $\rho_a$  – плотность воздуха при стандартных условиях, кг/м<sup>3</sup>;  $E_2^*(z)$  – модифицированная интегрально-показательная функция второго рода или функция Кинга [15];  $z_1$  и  $z_2$  – аргументы модифицированной интегрально-показательной функции, которые вычисляются по формулам в соответствии с табл. 2.

Удельную активность  $S_{A_1}(t)$  находили исходя из величины активности в надземной фитомассе, рассчитанной согласно (2), и условия равномер-

**Таблица 2.** Аргументы модифицированной интегрально-показательной функции  $z_1$  и  $z_2$   
**Table 2.** Parameters of modified integral-exponential function  $z_1$  and  $z_2$

| Компартмент системы                  | Параметры                                  |                                                         |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                      | $z_1$                                      | $z_2$                                                   |
| Поверхность кроны древесных растений | $\mu_a [(H - l_1 - h_m) \rho_1] / \rho_a$  | $\mu_a [(H - l_1 - h_m) \rho_1 + l_1 \rho_1] / \rho_a$  |
| Напочвенный покров                   | $\mu_a (h_m \rho_1) / \rho_a$              | $\mu_a (h_m \rho_1 + l_2 \rho_2) / \rho_a$              |
| Поверхностный слой почвы             | $\mu_a (h_m \rho_1 + l_2 \rho_2) / \rho_a$ | $\mu_a (h_m \rho_1 + l_2 \rho_2 + l_3 \rho_3) / \rho_a$ |

ного распределения радионуклида в однородной воздушно-растительной среде, состоящей из элементов надземной фитомассы крон древесных растений и атмосферного воздуха, заполняющего промежутки между ними:

$$SA_1(t) = \frac{X_1(t)}{l_1 \rho_a + bio_1}, \quad (7)$$

где  $l_1$  — длина кроны древесных растений, м;  $bio_1$  — биомасса кроны древесных растений, кг/м<sup>2</sup>. Эти показатели приняты для модальных насаждений для модальных сосновых насаждений Европейской части Российской Федерации согласно таблиц хода роста и биологической продуктивности [11].

Удельную активность в напочвенном покрове  $SA_2(t)$  и поверхностном слое почвы  $SA_3(t)$  рассчи-

тывали исходя из линейной толщины и плотности соответствующих компартмент по формуле:

$$SA_{2(3)}(t) = \frac{X_{2(3)}(t)}{l_{2(3)} \rho_{2(3)}}, \quad (8)$$

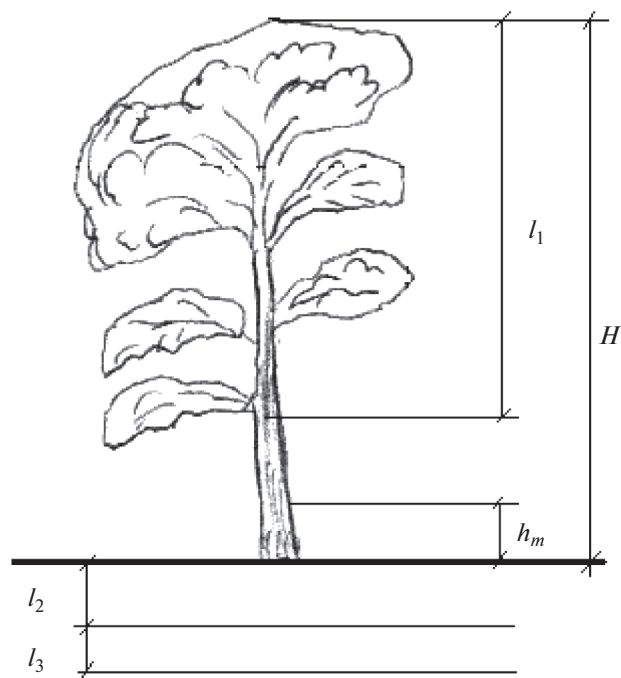
где  $l_{2(3)}$  — линейная толщина напочвенного покрова и поверхностного слоя почвы, м;  $\rho_{2(3)}$  — плотность напочвенного покрова и поверхностного слоя почвы, кг/м<sup>3</sup>. Эти показатели приняты в соответствии с результатами радиоэкологических исследований на опытных объектах [14]. Линейная толщина напочвенного покрова ( $l_2$ ) и поверхностного слоя почвы ( $l_3$ ) приняты равными 0.02 м, плотность напочвенного покрова —  $\rho_2 = 400$  и поверхностного слоя почвы —  $\rho_3 = 1200$  кг/м<sup>3</sup>.

Мощность поглощенной дозы рассчитывается на высоте  $h_m = 1$  м от  $\gamma$ -излучения каждого радионуклида из состава аварийных выпадений, находящегося на поверхности кроны, в напочвенном покрове и поверхностном слое почвы согласно (6) (рис. 1). Соответственно, суммарную мощность поглощенной дозы на высоте  $h_m$  находили как сумму рассчитанных значений мощности дозы по каждому радионуклиду (табл. 3).

На основе результатов моделирования активности каждого радионуклида из состава аварийных выпадений в исследуемых компартментах системы согласно (2–4) выполнен расчет мощности поглощенной дозы внешнего  $\gamma$ -облучения на высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова.

Критерием работоспособности дозиметрического расчетного блока принято соответствие прогнозируемой мощности поглощенной дозы внешнего  $\gamma$ -облучения на высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова по истечению первого года после радиоактивных выпадений инструментально измеренной в исследованных сосновых насаждениях в 1987 г. [14].

В качестве исходных данных использовались результаты радиоэкологических исследований (1987–2008 гг.) сосновых насаждений, произрастающих в 30-километровой зоне отчуждения Чернобыльской АЭС [14, 16].



**Рис. 1.** Схема расположения источников ионизирующего излучения соснового насаждения.

**Fig. 1.** Arrangement of ionizing radiation sources in pine stands.

**Таблица 3.** Активность  $^{137}\text{Cs}$  в компартментах сосновых насаждений (1987 г.)  
**Table 3.**  $^{137}\text{Cs}$  activity in pine stand compartments (1987)

| Опытные<br>объекты | Активность на 1 м <sup>2</sup> земной поверхности, МБк/м <sup>2</sup> |      |      | Активность, % от общей в биогеоценозе |    |    |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------|------|------|---------------------------------------|----|----|
|                    | номера компартмента*                                                  |      |      | номера компартмента*                  |    |    |
|                    | 1                                                                     | 2    | 3    | 1                                     | 2  | 3  |
| Мс-1               | 0.22                                                                  | 3.4  | 1.6  | 4.5                                   | 65 | 30 |
| Чм-1               | 0.16                                                                  | 2.4  | 1.2  |                                       |    |    |
| Пг-1               | 0.11                                                                  | 1.7  | 0.82 |                                       |    |    |
| Гн-1               | 0.022                                                                 | 0.34 | 0.16 |                                       |    |    |

Примечание. 1 — поверхность кроны древесных растений; 2 — напочвенный покров; 3 — поверхностный слой почвы.

Опытными объектами послужили чистые культуры сосны обыкновенной (10С) I–II класса возраста, II бонитета, тип лесорастительных условий — А2, тип леса — сосняк мшистый. Подробная лесоводственно-таксационная характеристика опытных объектов приведена в [14]. В каждом из них закладывали постоянные пробные площади с равнинным рельефом и коэффициентом вариации мощности экспозиционной дозы  $\gamma$ -излучения менее 20%. Отбор проб почвы для определения плотности загрязнения радионуклидами проводили методом “конверта” в реперных (постоянных) точках пробоотборником ( $\varnothing$  5 см) на глубину до 15 см. В каждой точке отбора почвы на высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова дозиметром ДРГ-01Т измеряли мощность экспозиционной дозы  $\gamma$ -излучения (мкР/ч), которая была использована для расчета мощности поглощенной дозы, Гр/с.

В 1989 г. был проведен развернутый  $\gamma$ -спектрометрический анализ проб почвы на спектрометре “Ortek” с полупроводниковым детектором. Аппаратурная ошибка измерения не превысила 20%, эффективность регистрации на линии 0.662 кэВ — 0.003, минимально детектируемая активность — 1 Бк.

Плотность загрязнения (МБк/м<sup>2</sup>) радионуклидами почвы пробных площадей по состоянию на 1986 г. определяли расчетным путем, результаты расчетов, а также инструментально измеренная мощность поглощенной дозы (1987 г.) представлены в табл. 1 [14, 16]. В ходе измерения установлено наличие в пробах  $^{144}\text{Ce}$  +  $^{144}\text{Pr}$ ,  $^{106}\text{Ru}$  +  $^{106}\text{Rh}$ ,  $^{134}\text{Cs}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  +  $^{137m}\text{Ba}$ , в следовых количествах присутствовали  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{110m}\text{Ag}$  и  $^{125}\text{Sb}$ . В дальнейшем в тексте указываются только материнские радионуклиды.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

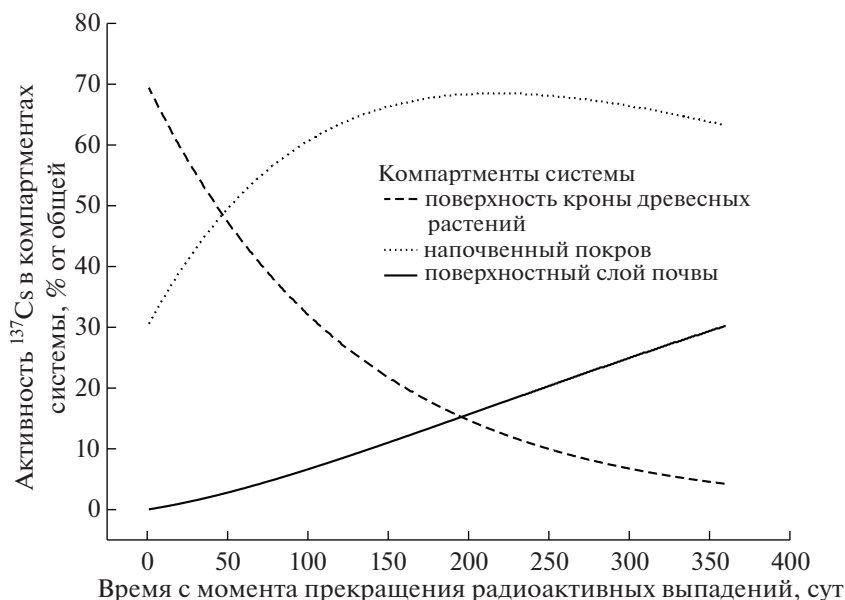
Для верификации миграционного расчетного блока модели использованы экспериментальные данные по активности  $^{137}\text{Cs}$  в фитомассе кроны (хвоя, побеги и ветки с корой) сосновых насажде-

ний в 1987 г. [14]. Выбор этого радионуклида был обусловлен достаточно большим объемом данных по его распределению в исследуемых насаждениях, начиная с первого года после аварийных выпадений.

Непосредственно после прекращения радиоактивных выпадений наибольшая активность радионуклида по всем опытным объектам прогнозируется на поверхности кроны (рис. 2). В последующем, по мере очищения, наиболее загрязненным компартментом системы становится напочвенный покров. На 50-е сутки после прекращения выпадений активность  $^{137}\text{Cs}$  в этом компартменте возрастает до 50% от общей в биогеоценозе, к 220-м суткам достигает 70%, после чего начинается ее постепенное снижение. На этот момент времени на поверхности кроны и поверхностном слое почвы находится одинаковое количество радионуклида — по 15% от общей активности в биогеоценозе.

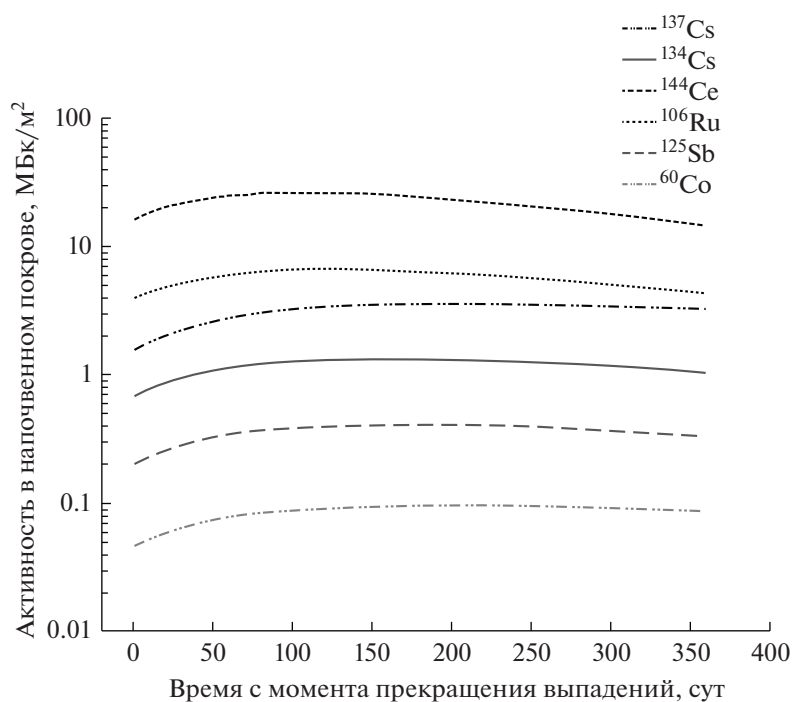
Через год с момента прекращения выпадений расчетная активность  $^{137}\text{Cs}$  составит ~4.5% от общей активности, поступившей в биогеоценоз, в компартменте “поверхность кроны древесных растений”, в напочвенном покрове — около 65%, в поверхностном слое почвы ~30% (рис. 2 и табл. 3).

Расчетная динамика активности радионуклидов в напочвенном покрове в течение первого года после прекращения выпадений на примере наиболее загрязненного опытного объекта Мс-1 представлена на рис. 3. Максимальная величина активности этого компартмента системы прогнозируется по  $^{144}\text{Ce}$  — до 25 МБк/м<sup>2</sup> и  $^{106}\text{Ru}$  — до 7 МБк/м<sup>2</sup>, а наименьшая — характерна для  $^{60}\text{Co}$  (<0.1 МБк/м<sup>2</sup>). При этом максимум активности по  $^{144}\text{Ce}$  и  $^{106}\text{Ru}$  прогнозируется на 100–120-е сутки с момента прекращения выпадений, по  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{125}\text{Sb}$  ожидается на 180-е, по  $^{60}\text{Co}$  — на 190-е, а  $^{137}\text{Cs}$  — на 220-е сутки. Через год после прекращения радиоактивных выпадений активность  $^{144}\text{Ce}$  и  $^{106}\text{Ru}$  снизится почти в 2 раза, по  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{125}\text{Sb}$  — на 20% от исходной, а по  $^{137}\text{Cs}$  — на 8%.



**Рис. 2.** Расчетная динамика активности  $^{137}\text{Cs}$  в компартаментах сосновых насаждений в течение первого года после аварийных радиоактивных выпадений.

**Fig. 2.** Calculated dynamics of  $^{137}\text{Cs}$  activity in components of pine stands during first year after accidental radioactive fallout.



**Рис. 3.** Расчетная динамика активности радионуклидов в напочвенном покрове в течение первого года после аварийных радиоактивных выпадений (на примере опытного объекта Мс-1).

**Fig. 3.** Calculated dynamics of activity of radionuclides in ground cover during first year after accidental radioactive fallout (on example of experimental object Ms-1).

Рассчитанные активности радионуклидов в компартаментах системы “поверхность кроны древесных растений – напочвенный покров – по-

верхностный слой почвы” по истечении первого года с момента прекращения выпадений использованы в качестве исходных данных для расчета

**Таблица 4.** Рассчитанная и измеренная мощность поглощенной дозы внешнего  $\gamma$ -облучения на высоте 1 м над поверхностью почвы на опытных объектах (1987 г.)**Table 4.** The calculated and measured power of absorbed dose of external  $\gamma$ -radiation at a height of 1 m above soil surface at experimental objectives (1987)

| Опытный<br>объект | Радионуклид       | Мощность поглощенной дозы, нГр/с <sup>1</sup> |       |       |       |                |                 | Вклад<br>радионуклидов<br>в рассчитанную<br>мощность дозы,<br>% | Вклад в мощность дозы<br>отдельных компартментов,<br>% |      |      |
|-------------------|-------------------|-----------------------------------------------|-------|-------|-------|----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|------|
|                   |                   | рассчитанная                                  |       |       |       |                | изме-<br>ренная |                                                                 |                                                        |      |      |
|                   |                   | от отдельных компартментов                    |       |       |       | суммар-<br>ная |                 |                                                                 |                                                        |      |      |
|                   |                   | 1                                             | 2     | 3     | сумма |                |                 |                                                                 | 1                                                      | 2    | 3    |
| Мс-1              | <sup>137</sup> Cs | 0.22                                          | 2.4   | 0.75  | 3.3   | 9.5            | 9.9             | 34.9                                                            | 6.3                                                    | 71.5 | 22.2 |
|                   | <sup>134</sup> Cs | 0.18                                          | 1.9   | 0.58  | 2.6   |                |                 | 27.6                                                            |                                                        |      |      |
|                   | <sup>144</sup> Ce | 0.098                                         | 1.1   | 0.36  | 1.6   |                |                 | 16.8                                                            |                                                        |      |      |
|                   | <sup>106</sup> Ru | 0.095                                         | 1.1   | 0.36  | 1.5   |                |                 | 16.3                                                            |                                                        |      |      |
|                   | <sup>125</sup> Sb | 0.015                                         | 0.17  | 0.055 | 0.24  |                |                 | 2.5                                                             |                                                        |      |      |
|                   | <sup>60</sup> Co  | 0.012                                         | 0.13  | 0.04  | 0.18  |                |                 | 1.9                                                             |                                                        |      |      |
| ЧМ-1              | <sup>137</sup> Cs | 0.14                                          | 1.7   | 0.54  | 2.4   | 6.1            | 5.5             | 38.5                                                            | 5.7                                                    | 71.9 | 22.4 |
|                   | <sup>134</sup> Cs | 0.12                                          | 1.4   | 0.44  | 2.0   |                |                 | 31.8                                                            |                                                        |      |      |
|                   | <sup>144</sup> Ce | 0.044                                         | 0.51  | 0.16  | 0.7   |                |                 | 11.5                                                            |                                                        |      |      |
|                   | <sup>106</sup> Ru | 0.057                                         | 0.7   | 0.23  | 0.99  |                |                 | 16.1                                                            |                                                        |      |      |
|                   | <sup>125</sup> Sb | 0.008                                         | 0.091 | 0.031 | 0.13  |                |                 | 2.1                                                             |                                                        |      |      |
| Пг-1              | <sup>137</sup> Cs | 0.061                                         | 0.98  | 0.32  | 1.4   | 3.1            | 3.2             | 44.1                                                            | 4.5                                                    | 73.2 | 22.3 |
|                   | <sup>134</sup> Cs | 0.052                                         | 0.85  | 0.27  | 1.2   |                |                 | 37.9                                                            |                                                        |      |      |
|                   | <sup>144</sup> Ce | 0.006                                         | 0.092 | 0.028 | 0.13  |                |                 | 4.0                                                             |                                                        |      |      |
|                   | <sup>106</sup> Ru | 0.012                                         | 0.2   | 0.067 | 0.028 |                |                 | 9.0                                                             |                                                        |      |      |
|                   | <sup>110</sup> Ag | 0.003                                         | 0.05  | 0.016 | 0.069 |                |                 | 2.2                                                             |                                                        |      |      |
|                   | <sup>125</sup> Sb | 0.004                                         | 0.061 | 0.02  | 0.085 |                |                 | 2.8                                                             |                                                        |      |      |
| Гн-1              | <sup>137</sup> Cs | 0.013                                         | 0.21  | 0.068 | 0.29  | 0.72           | 0.75            | 39.7                                                            | 4.7                                                    | 72.3 | 23.0 |
|                   | <sup>134</sup> Cs | 0.011                                         | 0.15  | 0.05  | 0.21  |                |                 | 29.7                                                            |                                                        |      |      |
|                   | <sup>144</sup> Ce | 0.002                                         | 0.026 | 0.008 | 0.036 |                |                 | 5.0                                                             |                                                        |      |      |
|                   | <sup>106</sup> Ru | 0.009                                         | 0.13  | 0.045 | 0.18  |                |                 | 25.6                                                            |                                                        |      |      |

Примечание. 1 – поверхность кроны древесных растений; 2 – напочвенный покров; 3 – поверхностный слой почвы.

мощности поглощенной дозы в дозиметрическом блоке модели. Результаты расчетов представлены в табл. 4. Следует отметить хорошую сходимость рассчитанных и измеренных значений мощности поглощенной дозы: для большинства опытных объектов (Мс-1, Пг-1 и Гн-1) различия не превышали 4% и только для объекта ЧМ-1 составили около 11%. Это позволяет говорить об адекватном описании поля ионизирующего излучения в лесном биогеоценозе с помощью миграционно-дозиметрической модели и возможности ее применения для прогноза радиационно-экологической обстановки в первый период после аварийных радиоактивных выпадений в лесных биогеоценозах.

К концу первого года после радиоактивных выпадений более 70% мощности поглощенной дозы внешнего  $\gamma$ -облучения на высоте 1 м над поверхностью почвы формируется за счет излучения радионуклидов, находящихся в напочвенном покрове. Данный источник излучения является наиболее значимым в формировании радиационной обстановки в первый год после радиоактивных выпадений. По мере перемещения радионуклидов в минеральную часть почвы будет возрастать излучение от этого компартмента исследуемой системы, однако на этом этапе формирования радиационной обстановки его вклад не превышает 25%. Излучение радионуклидов, находящихся на поверхности кроны древесных растений, опреде-

ляет не более 6,5% мощности поглощенной дозы на высоте 1 м.

Основная роль в формировании радиационной обстановки на опытных объектах спустя год после аварийных выпадений принадлежала радиоизотопам цезия, при этом на наиболее удаленных от Чернобыльской АЭС опытных объектах вклад  $^{134,137}\text{Cs}$  в суммарную мощность дозы составил 80–82% (Гн-1 и Пг-1), а на ближайшем – 62% (Мс-1). Доля  $^{144}\text{Ce}$  в суммарной мощности дозы снижается по мере удаления от атомной станции с 16% (Мс-1) до 4–5% (Пг-1 и Гн-1), вклад  $^{106}\text{Ru}$  не зависит от расстояния до АЭС.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Рассчитанная активность  $^{137}\text{Cs}$  на поверхности кроны древесных растений (4,5% от общей в биогеоценозе) (табл. 3) хорошо согласуется с литературными данными (4–7%) [9, 12–14]. Из приведенного диапазона значений 3/4 активности радионуклида наблюдалось в хвое второго и третьего года жизни, и только десятые доли процента – в хвое текущего года. Это свидетельствует об очень низком уровне корневого поступления  $^{137}\text{Cs}$  в растения и преимущественно поверхностном характере радиоактивного загрязнения лесного биогеоценоза в течение первого года после радиоактивных выпадений.

Активность  $^{137}\text{Cs}$  в напочвенном покрове прогнозируется на уровне ~65% от суммарной в биогеоценозе и около 30% – в поверхностном слое почвы (табл. 3), что сопоставимо с результатами эмпирических исследований в 1987 г. (50–80 и 20–40% соответственно) [13, 14]. Таким образом, принятые периоды полуочищения поверхности кроны (90 сут) и напочвенного покрова (500 сут) достаточно адекватно отражают процессы удаления частиц радиоактивных выпадений из соответствующих компартментов системы в первый год после выпадений. При этом прогнозируемое перераспределение радионуклида между компартментами системы в целом соответствует результатам радиоэкологического мониторинга.

Сложный характер динамики активности  $^{137}\text{Cs}$  в напочвенном покрове объясняется одновременно протекающими процессами поступления радионуклида с поверхности кроны и перемещением из напочвенного покрова в поверхностный слой почвы. При этом максимум активности достигается на 220-е сутки с момента прекращения радиоактивных выпадений. При сравнении  $^{144}\text{Ce}$  и  $^{137}\text{Cs}$  прослеживается следующая закономерность: чем меньше период полураспада радионуклида в составе аварийных выпадений, тем быстрее наступит максимум его активности в напочвенном покрове.

Как уже отмечалось ранее, измеренные и прогнозируемые величины мощности поглощенной дозы внешнего  $\gamma$ -облучения на высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова не отличаются более чем на 10%, что свидетельствует об адекватном описании основных количественных характеристик поля ионизирующего излучения в сосновых насаждениях на основе разработанного дозиметрического блока модели.

Вклады отдельных компартментов системы и радионуклидов в величину суммарной мощности дозы отличаются. К концу первого года после радиоактивных выпадений мощность дозы в сосновых насаждениях формируется, главным образом, за счет излучения радионуклидов, находящихся в напочвенном покрове и в поверхностных почвенных слоях. К аналогичным выводам приходят и другие исследователи при наблюдениях за параметрами поля  $\gamma$ -излучения [8, 9].

Вклад  $\gamma$ -излучения радионуклидов, находящихся в напочвенном покрове, в суммарную мощность поглощенной дозы на высоте 1 м составляет 71%, что несколько больше (65%) по сравнению с активностью радионуклидов в этом компартменте. Для поверхностного слоя почвы установлена обратная закономерность: при активности радионуклидов в данной компартменте ~30% вклад их  $\gamma$ -излучения в суммарный дозовый показатель составляет ~22%. Данная ситуация может быть связана с относительно низкой плотностью лесных подстилок сосновых лесов по сравнению с поверхностными почвенными слоями [9, 13]. Соответственно для напочвенного покрова имеет место меньшее самопоглощение излучения по сравнению с поверхностным слоем почвы.

Анализ вклада радионуклидов из состава аварийных выпадений свидетельствует о преобладающей роли изотопов цезия в формировании суммарной мощности поглощенной дозы внешнего  $\gamma$ -облучения на высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова по истечении первого года после радиоактивных выпадений. При этом активность  $^{144}\text{Ce}$  в данном компартменте почти в 5 раз выше, чем  $^{137}\text{Cs}$ , при этом вклад первого радионуклида в формирование дозы значительно меньше. Это объясняется более высокой энергией  $\gamma$ -излучения  $^{137}\text{Cs} + ^{137\text{m}}\text{Ba} - 0.594 \text{ МэВ}$  на распад, в то время как энергия излучения  $^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$  составляет всего 0.044 МэВ на распад. Обратная картина наблюдается для  $^{134}\text{Cs}$  – его активность в напочвенном покрове примерно в 2 раза ниже по сравнению с  $^{137}\text{Cs}$ , однако вклад в суммарную мощность поглощенной дозы сопоставим с последним, что связано с большой энергией  $\gamma$ -излучения  $^{134}\text{Cs} - 1.55 \text{ МэВ}$  на распад. Вклад других радионуклидов, зафиксированных в радиоактивном загрязнении сосновых насаждений, относи-

тельно невелик и исчисляется единицами процентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миграционно-дозиметрическая модель предназначена для оценки перераспределения радионуклидов между компартментами системы “поверхность кроны древесных растений — лесная подстилка или моховой покров — поверхностный слой почвы” при поступлении аварийных радиоактивных выпадений в сосновые насаждения и связанных с ним величин мощности дозы внешнего  $\gamma$ -облучения. Модель включает в себя согласованные миграционный и дозиметрический расчетные блоки. Первый блок основан на системе линейных дифференциальных уравнений первого порядка с постоянными коэффициентами и позволяет прогнозировать динамику перераспределения радионуклидов между компартментами системы. Второй блок базируется на интегрировании дозовой функции точечного источника излучения с учетом фактора накопления рассеянного излучения и предназначен для расчета динамики мощности поглощенной дозы по высоте древостоя от внешнего  $\gamma$ -излучения, обусловленной изменениями активности радионуклидов в компартментах системы.

Проведенная верификация миграционного и дозиметрического блоков модели свидетельствует об удовлетворительном соответствии рассчитанных и эмпирических данных, полученных при проведении радиоэкологического мониторинга (1987–2008 гг.) в сосновых насаждениях, произрастающих в 30-километровой зоне отчуждения Чернобыльской АЭС.

Рассчитанная активность  $^{137}\text{Cs}$  на поверхности кроны древесных растений составила 4,5%, в напочвенном покрове ~65% и в поверхностном слое почвы 30%, что хорошо согласуется с результатами эмпирических исследований в 1987 г. (4–7, 50–80 и 20–40% соответственно).

Различия между измеренными и прогнозируемыми величинами мощности поглощенной дозы внешнего  $\gamma$ -облучения на высоте 1 м над поверхностью напочвенного покрова составляют не более 10%, что свидетельствует об адекватном описании основных количественных характеристик поля ионизирующего излучения в сосновых насаждениях на основе разработанного дозиметрического блока модели.

Миграционно-дозиметрическая модель может быть применена для оценки динамики радиационной-экологической обстановки в сосновых биогеоценозах в течение первого года после аварийных радиоактивных выпадений.

## БЛАГОДАРНОСТИ

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алексахин Р.М., Нарышкин М.А.* Миграция радионуклидов в лесных биогеоценозах. М.: Наука, 1977. 144 с. [*Alexakhin R.M., Naryshkin M.A.* Migratsiya radionuklidov v lesnykh biogeotsenozakh. M.: Nauka, 1977. 144 s. (In Russ.)]
2. Проблемы лесной радиоэкологии: Сб. науч. тр. Ин-т прикл. геофизики АН СССР / Под ред. Р.М. Алексахина. Вып. 38. М.: Гидрометеиздат, 1979. 75 с. [*Problemy lesnoy radioekologii: Sb. nauch. tr. In-t prikl. geofiziki AN SSSR / Pod red. R.M. Alexakhina. Vyp. 38. M.: Gidrometeizdat, 1979. 75 s. (In Russ.)*]
3. *Фесенко С.В.* Аграрные и лесные экосистемы: радиоэкологические последствия и эффективность защитных мероприятий при радиоактивном загрязнении: Дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.01. Обнинск: ВНИИСХР, 1997. 410 с. [*Fesenko S.V.* Agrarnyye i lesnyye ekosistemy: radioekologicheskiye posledstviya i effektivnost zashchitnykh meropriyatiy pri radioaktivnom zagryaznenii: dis. ... d-ra biol. nauk: 03.00.01. Obninsk: VNIISKhr, 1997. 410 s. (In Russ.)]
4. ICRP 2008. Publication 108. Environmental Protection — the Concept and Use of Reference Animals and Plants // Ann. ICRP. 2008. V. 38. № 4–6. 245 p.
5. *Израэль Ю.А., Стукин Е.Д.* Гамма-излучение радиоактивных выпадений. М.: Атомиздат, 1967. 224 с. [*Izrael Yu.A., Stukin E.D.* Gamma-izlucheniye radioaktivnykh vypadeniy. M.: Atomizdat, 1967. 224 s. (In Russ.)]
6. *Коган Р.М., Назаров И.М., Фридман Ш.Д.* Основы гамма-спектрометрии природных сред. М.: Атомиздат, 1976. 368 с. [*Kogan R.M., Nazarov I.M., Fridman Sh.D.* Osnovy gamma-spektrometrii prirodnnykh sred. M.: Atomizdat, 1976. 368 s. (In Russ.)]
7. *Алексахин Р.М., Болтнева Л.И., Назаров И.М.* К характеристике гамма-поля радиоактивных выпадений в лесу // Лесоведение. 1972. № 1. С. 35–42. [*Alexakhin R.M., Boltneva L.I., Nazarov I.M.* K kharakteristike gamma-polya radioaktivnykh vypadeniy v lesu // Lesovedeniye. 1972. № 1. S. 35–42. (In Russ.)]
8. *Абатуров Ю.Д., Абатуров А.В., Быков А.В. и др.* Влияние ионизирующего излучения на сосновые леса в ближней зоне Чернобыльской АЭС. М.: Наука, 1996. 240 с. [*Abaturov Yu.D., Abaturov A.V., Bykov A.V. i dr.* The effect of ionizing irradiation on the pine forests in the nearest zone of the Chernobyl nuclear power plant. M.: Nauka, 1996. 240 s. (In Russ.)]
9. *Козубов Г.М., Таскаев А.И.* Радиобиологические исследования хвойных в районе Чернобыльской катастрофы (1986–2001 гг.). М.: ИПЦ Дизайн. Информация. Картография, 2002. 272 с. [*Kozubov G.M., Taskayev A.I.* Radiobiology investigations of conifers in region of the Chernobyl disaster (1986–2001.). M.: PPC Design. Information. Cartography, 2002. 272 s. (In Russ.)]



10. Тихомиров Ф.А. Действие ионизирующих излучений на экологические системы. М.: Атомиздат, 1972. 176 с. [Tikhomirov F.A. Deystviye ioniziruyushchikh izlucheniye na ekologicheskiye sistemy. M.: Atomizdat, 1972. 176 s. (In Russ.)]
11. Shvidenko A.Z., Schepaschenko D.G., Nilsson S., and Buluy Yu.I. Tables and models of growth and productivity of forests of major forest forming species of northern Eurasia (standard and reference materials). M., 2008. 886 p.
12. Радиоактивное загрязнение территории Беларуси (В связи с аварией на ЧАЭС) / Под ред. В.И. Парфенова и Б.И. Якушева. Минск: Наука и техника, 1995. 582 с. [Radioaktivnoye zagryazneniye territorii Belarusi (V svyazi s avariyei na ChAES) / Pod red. V.I. Parfenova i B.I. Yakusheva. Minsk: Nauka i tekhnika, 1995. 582 s. (In Russ.)]
13. Щеглов А.И. Биогеохимия техногенных радионуклидов в лесных экосистемах: По материалам 10-летних исследований в зоне влияния аварии на ЧАЭС. М.: Наука, 1999. 268 с. [Shcheglov A.I. Biogeochemistry of technogenic radionuclides in forest ecosystems: By the materials of the 10-year research in the area effected by the Chernobyl nuclear power station disaster. M.: Nauka, 1999. 268 s. (In Russ.)]
14. Переволоцкий А.Н. Распределение  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  в лесных биогеоценозах. Гомель: РНИУП “Институт радиологии”, 2006. 255 с. [Perevolotskiy A.N. Raspre-deleniye  $^{137}\text{Cs}$  i  $^{90}\text{Sr}$  v lesnykh biogeotsenozakh. Gomel: RNIUP “Institut radiologii”, 2006. 255 s. (In Russ.)]
15. Спиридонов С.И., Фесенко С.В., Гераськин С.А. и др. Оценка доз облучения древесных растений в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 4. С. 443–449. [Spiridonov S.I., Fesenko S.V., Geras'kin S.A. et al. The dose estimation of wood plants in the long-term after the Chernobyl NPP Accident // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2008. T. 48. № 4. S. 443–449. (In Russ.)]
16. Переволоцкий А.Н., Булавик И.М. Динамика дозовых показателей в “ближней” и “дальней” зонах аварийных выпадений // Весці НАН Беларусі. Сер. фіз.-техн. навук. 2004. № 1. С. 108–113. [Perevolotsky A.N., Bulavik I.M. Changes in the exposure dose rate in Belarussian forests occurring in the near and remote zones of the Chernobyl radioactive fallout // Vestsi NAN Belarusi. Ser. fiz.-tekhn. navuk. 2004. № 1. S. 108–113. (In Russ.)]

## Verification of Migration-dosimetric Model of Formation of Radiation Situation in Pine Stands in First Year after Emergency Fallout

A. N. Perevolotsky<sup>a</sup>, T. V. Perevolotskaya<sup>a</sup>, and S. A. Geras'kin<sup>a, #</sup>

<sup>a</sup> Russian Research Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Russia

<sup>#</sup>E-mail: stgeraskin@gmail.com

Article presents results of verification of calculated blocks of migration-dosimetric model designed to assess redistribution of radionuclides between compartments of system “crown surface of woody plants — forest litter or moss cover — surface layer of soil” at of emergency radioactive fallout intake pine plantations and associated values of external  $\gamma$ -radiation dose rate. It is established that calculated and empirical data obtained during radioecological monitoring (1987–2008) in pine stands growing in 30 km exclusion zone of Chernobyl nuclear power plant agree well. Calculated activity of  $^{137}\text{Cs}$  in components of system under study is in good agreement with results of empirical studies in 1987. Differences between measured and predicted values of absorbed dose rate of external  $\gamma$ -radiation at a height of 1 m above surface of the ground cover are no more than 10%, which indicates an adequate description of main quantitative characteristics of ionizing radiation field in pine plantations based on developed dosimetric block of model.

**Keywords:** radioactivity, crown surface of woody plants, surface layer of soil, radionuclides,  $\beta$ -radiation,  $\gamma$ -radiation, emergency radioactive fallout, absorbed dose rate, pine stands, emergency radioactive release

## РАДИОНУКЛИДЫ

УДК 539.163:504.064

РАДИОНУКЛИДЫ В ПОЧВАХ, ВОДАХ И ПРИЗЕМНОМ ВОЗДУХЕ  
В ОТДЕЛЬНЫХ ГОРНЫХ МЕСТНОСТЯХ УЗБЕКИСТАНА© 2022 г. Н. Н. Базарбаев<sup>1</sup>, А. К. Иванов<sup>2,\*</sup>, А. Х. Иноят<sup>3</sup>, О. Б. Маматкулов<sup>2</sup>, И. Т. Муминов<sup>1</sup>,  
Т. М. Муминов<sup>1,2</sup>, Л. Т. Нурмуродов<sup>2</sup>, А. А. Сафаров<sup>2</sup>, А. Т. Худайбердиев<sup>4</sup><sup>1</sup> Национальный университет Узбекистана, Ташкент, Узбекистан<sup>2</sup> Самаркандский государственный университет, Самарканд, Узбекистан<sup>3</sup> Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия<sup>4</sup> Каршинский филиал Ташкентского университета информационных технологий, Карши, Узбекистан

\*E-mail: dvader425@gmail.com

Поступила в редакцию 09.02.2021 г.

После доработки 24.11.2021 г.

Принята к публикации 22.12.2021 г.

Приведены результаты  $\gamma$ -спектроскопических исследований содержания и вертикальных распределений естественных  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{40}\text{K}$ , техногенного  $^{137}\text{Cs}$  и космогенного  $^7\text{Be}$  радионуклидов в почвах, плотности потоков радона в приземном воздухе и концентраций радона в водах отдельных районов Нуратинских, Каратепинских, Чакилкалянских, Гиссарских гор Узбекистана. Выявлены зависимости этих величин от физико-географических характеристик местностей, интенсивностей природных и антропогенных процессов, протекающих на них, погодных и других факторов.

**Ключевые слова:** радионуклиды, гамма-спектрометр, сцинтилляционный детектор, сорбционный детектор, радон, атмосферные выпадения, почва, вода, приземный воздух

DOI: 10.31857/S0869803122020035

Главной целью радиационной безопасности является охрана здоровья населения от вредного воздействия ионизирующего излучения путем соблюдения основных принципов и норм радиационной безопасности. В Узбекистане соответствующим регламентирующим документом являющимся санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы (СанПиН № 0193-06), определяющие нормы радиационной безопасности (НРБ-2006) и основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-2006) [1]. В России таким документом являются нормы радиационной безопасности НРБ-2009 (СанПиН 2.6.1.2523-09 [2]).

Радиоактивность природной среды Земли обусловлена естественными, техногенными и космогенными радионуклидами (ЕРН, ТРН и КРН соответственно). Основными источниками ЕРН являются горные породы и почвы. Самыми значимыми являются радионуклиды  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$  и  $^{40}\text{K}$ . В суммарной годовой эффективной дозе облучения населения природными источниками ионизирующих излучений 30% обусловлено внешним облучением ЕРН, содержащимися в окружающей среде [3] и 43% — ингаляцией радона, инфильтрованного из почвы, строительных материалов и воды в жилые и рабочие помещения [4].

Техногенные радионуклиды, являющиеся продуктами ядерного деления (ПЯД), проявляют себя в виде загрязнений окружающей среды, связанных с последствиями испытаний ядерного оружия в 50–60 годы XX века и радиационных аварий на предприятиях атомной промышленности (атмосферные выпадения и аварийные выбросы ПЯД). В настоящее время загрязняющие ТРН, в частности, радионуклиды  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$ , в значительной степени распались и, в результате природных и антропогенных процессов, перераспределились на поверхности и по глубинам почв [5] и уже не представляют серьезной опасности (кроме территорий, прилегающих к атомным электростанциям, на которых произошли радиационные аварии). Исследования перераспределений ТРН в последние десятилетия используются для экспрессной оценки интенсивностей среднесрочных местных процессов почвенной эрозии и седиментации [6].

Космогенные радионуклиды, образующиеся в верхних слоях атмосферы при расщеплении ядер атомов воздуха космическим излучением, в результате атмосферных обменных процессов переносятся в приповерхностные слои воздуха, откуда с атмосферными осадками выпадают на поверхность Земли. Наиболее значимым КРН является



Рис. 1. Географическое расположение исследованных местностей.

Fig. 1. Geographic location of the investigated areas.

радионуклид  $^7\text{Be}$ . Из-за своего малого периода полураспада ( $T_{1/2} = 54$  дня) он проявляется только в поверхностных слоях почвы с толщиной порядка  $\Delta Z = 5\text{--}20$  мм и вносит незначительный вклад в возрастание радиационного фона Земли [4]. Однако исследования  $^7\text{Be}$  позволяют получить информацию об интенсивности различных природных процессов, в частности, быстро оценить интенсивность краткосрочных процессов эрозии и седиментации почв местности [7].

Радиоактивность объектов природной среды в горных районах Узбекистана и Средней Азии, в целом отличающихся своими особенностями от других районов мира, изучена крайне слабо. Информация об исследованиях радиоактивности природной среды в Среднеазиатском регионе ограничена одной публикацией 1992 г. о миграции  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  в почвах и растениях Ташкентского оазиса [8] и проводимыми в последние два десятилетия объединенной группой Национального университета Узбекистана и Самаркандского университета исследованиями радиоактивности различных природных объектов на отдельных территориях Узбекистана. Это, например, исследование содержания радионуклидов в окружающей среде в отрогах Нуратинских [9] и Каратепинских гор [10]. Содержание радионуклидов определялось также в почвах и лишайниках на отрогах Зарафшанского хребта [11], где также исследовалось влияние эрозии и седиментации почв на радиоактивность почв [12]. Радиоактивность природных вод изучалась на примере вод Нурабадского района Самаркандской области, который характерен высоким содержанием радона [13]. Исследованию запасов и миграции  $^{137}\text{Cs}$  в почвах была посвящена работа [14].

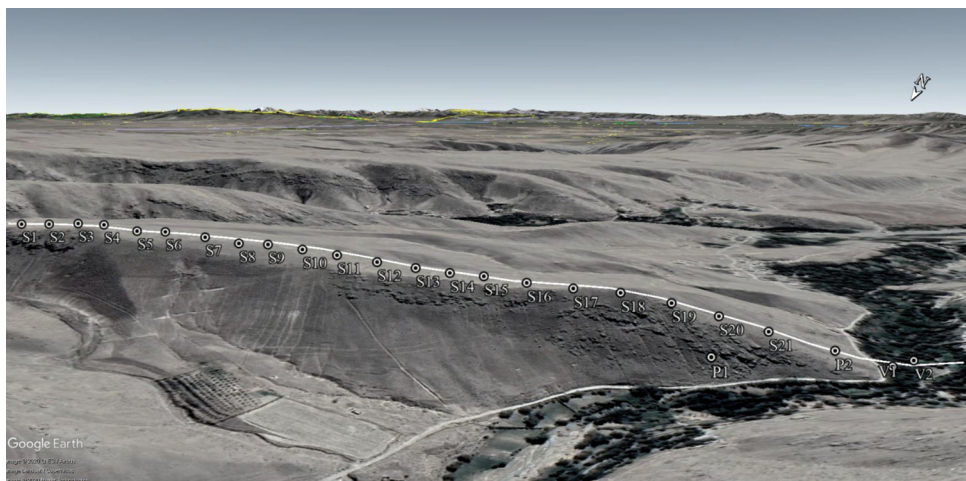
Настоящая работа посвящена выявлению корреляций содержаний и вертикального распределения в почвах ЕРН  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$  и  $^{40}\text{K}$ , ТРН  $^{137}\text{Cs}$  и КРН  $^7\text{Be}$ , плотности потока радона в приземных слоях воздуха и концентрации радона в водах в отдельных районах Нуратинских, Каратепинских, Чакилкаянских и Гиссарских гор и их предгорий, заметно отличающихся друг от друга физико-географическими характеристиками и интенсивностями природных процессов, протекающих на их отдельных участках. Мы надеемся, что выполненные в работе исследования дадут новую информацию о значениях и распределениях радионуклидов в этих районах, позволят установить их зависимости от характеристик местностей и интенсивностей протекающих на их площадях природных процессов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

### *Характеристики местностей*

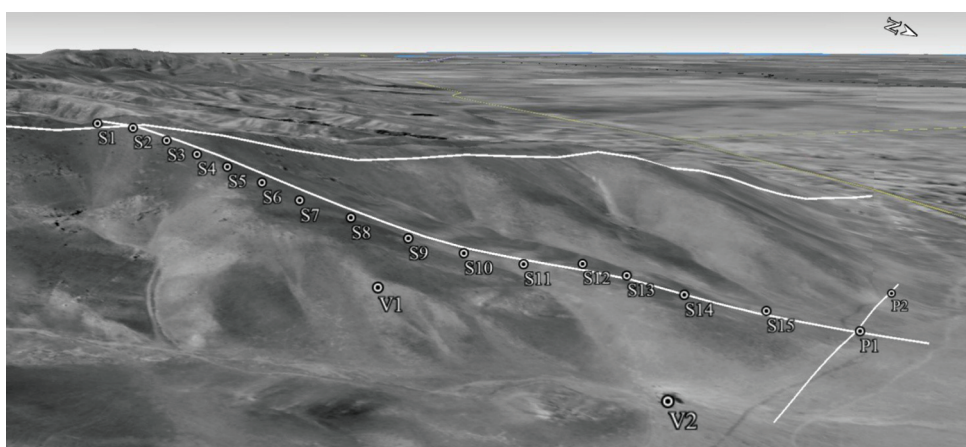
Исследованные площадки расположены в горных и предгорных районах Самаркандской и Кашкадарьинской областей Узбекистана (рис. 1–6, снимки от GoogleEarth):

- в центральной части Нуратинского массива [15] в истоке р. Пангатсай (“НУРАТА”),
- на северном склоне Каратепинских гор [16] (западная оконечность Зарафшанского хребта) в урочище Сарыкуль (“КАРАТЕПА”),
- на юго-восточной границе Каратепинского массива с более высокими Чакилкаянскими горами [17] (западные отроги Зарафшанского хребта), у перевала Тахтакарача (“ПЕРЕВАЛ”),



**Рис. 2.** Пробные площадки на местности “НУРАТА”.

**Fig. 2.** Sample plots in the “NURATA” area.



**Рис. 3.** Пробные площадки на местности “КАРАТЕПА”.

**Fig. 3.** Sample plots in the “KARATEPA” area.

— в северо-западной части Чакилкаянского горного массива [17], в 7 км восточнее перевала (“ЧАКИЛ”),

— в западных отрогах Гиссарского хребта [18], прилегающих к западной границе Гиссарского заповедника и правому (северному) берегу р. Танхоздаря (“ГИССАР”).

Нуратинские и Каратепинские горы относятся к низко- и среднегорьям Средней Азии, глубоко вклинившимся в пустынные и полупустынные зоны Туранской низменности. Климат в них резко континентальный, лето — жаркое и сухое (абсолютный максимум температуры воздуха  $+43^{\circ}\text{C}$ , влажность падает вплоть до 10–15%), зима — умеренно холодная (абсолютный минимум температуры  $-21^{\circ}\text{C}$ ); среднегодовые нормы осадков, выпадающих в основном в зимне-весеннем сезоне, от 250 мм — на севере, до 550 мм — на юге,

снежный покров в низкогорьях неустойчив, а в среднегорьях обычно держится с конца ноября до середины марта.

Чакилкаянские горы относятся к среднегорьям (средняя высота 1700 м), граничат на северо-западе с Каратепинскими горами, на северо-востоке с Зарафшанской долиной, на востоке с Зарафшанским хребтом и на юге с северо-западными отрогами Гиссарского хребта. Климат местности — умеренно континентальный. Среднегодовая температура воздуха  $+11.7^{\circ}\text{C}$ , среднеянварская  $-0.6^{\circ}\text{C}$ , среднеиюльская  $+24^{\circ}\text{C}$ , среднегодовое количество осадков 881 мм (зимой — 337 мм, весной — 384 мм, летом — 22 мм, осенью — 128 мм). Максимум относительной влажности — 57% в апреле, минимум — 28% в августе. Снежный покров на вершинах гор обычно держится с начала ноября до начала мая.



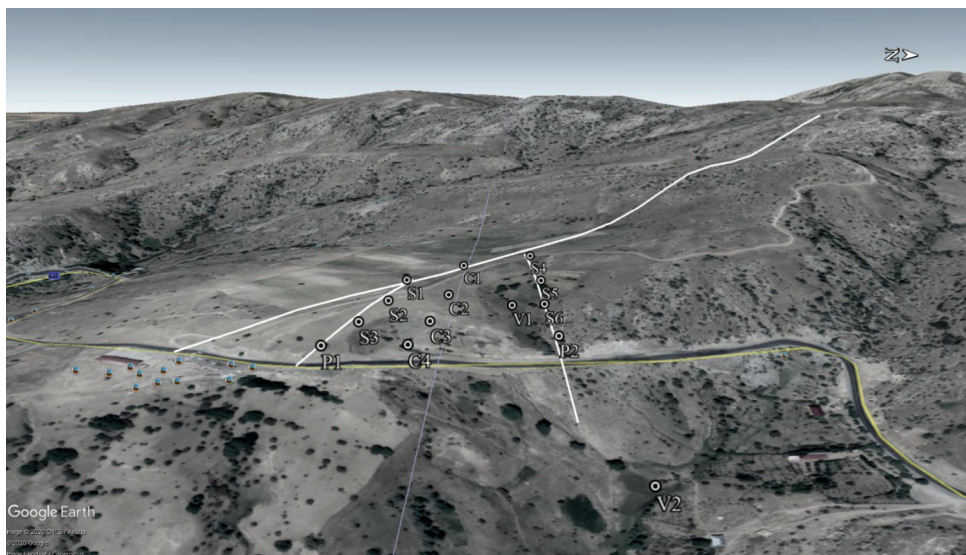


Рис. 4. Пробные площадки на местности “ПЕРЕВАЛ”.

Fig. 4. Sample plots on the “PASS” area.

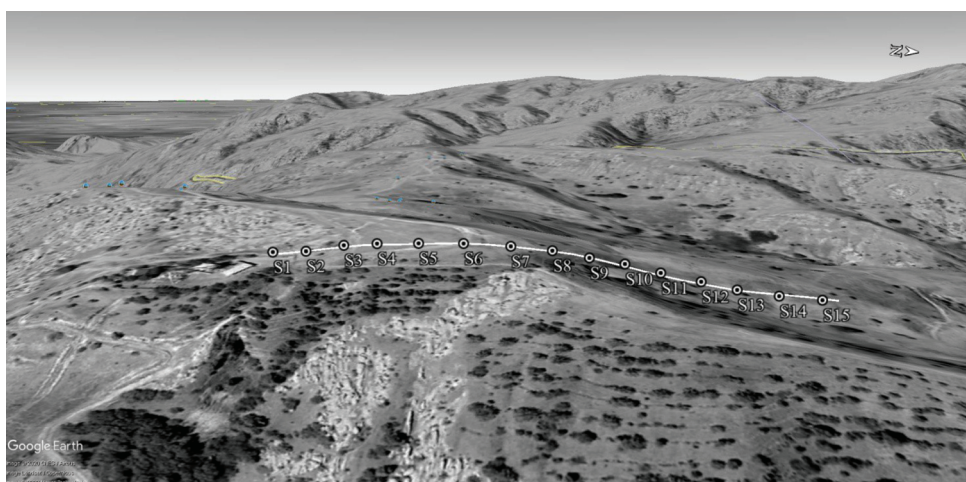


Рис. 5. Пробные площадки на местности “ЧАКИЛ”.

Fig. 5. Sample plots on the “CHAKIL” area.

Особенности западной оконечности Гиссарского хребта обусловлены, с одной стороны, влиянием ближайших пустынь южного Турана, с другой стороны, перехватом хребтом (средние высоты  $H = 4000\text{--}4200$  м, высшая точка — пик Хазрат-Султан высотой  $H = 4642$  м) влажных западных потоков воздушных масс.

В низкогорье ( $H < 1800$  м) среднегодовая температура  $+14^\circ\text{C}$ , среднеянварская — отрицательная, (абсолютный минимум  $-25^\circ\text{C}$ ). Весна, лето и осень достаточно жаркие (температура воздуха в июле доходит до  $30\text{--}40^\circ\text{C}$ ), за год выпадает до 750 мм осадков, глубокий снег держится 2–2.5 мес.

В среднегорье ( $H \sim 1800\text{--}2400$  м) температура воздуха резко падает (среднегодовая температура ниже  $+5^\circ\text{C}$ , количество осадков заметно возрастает). Несмотря на то что снеговая линия лежит на высоте порядка 4000 м, в отдельных долинах среднегорья есть снежники-перелетки и ледники. Самый значимый среди них — ледник Северцева ( $H = 2170$  м), питающий густую сеть рек и ручьев. Из них наиболее многоводны реки Аксу, Ханакасу, Танхаздаря и Кизилдаря с характерным пиком во второй половине лета. Кроме того, на местности много ручьев и рек, питающихся водами карстовых источников и родников. Как пра-

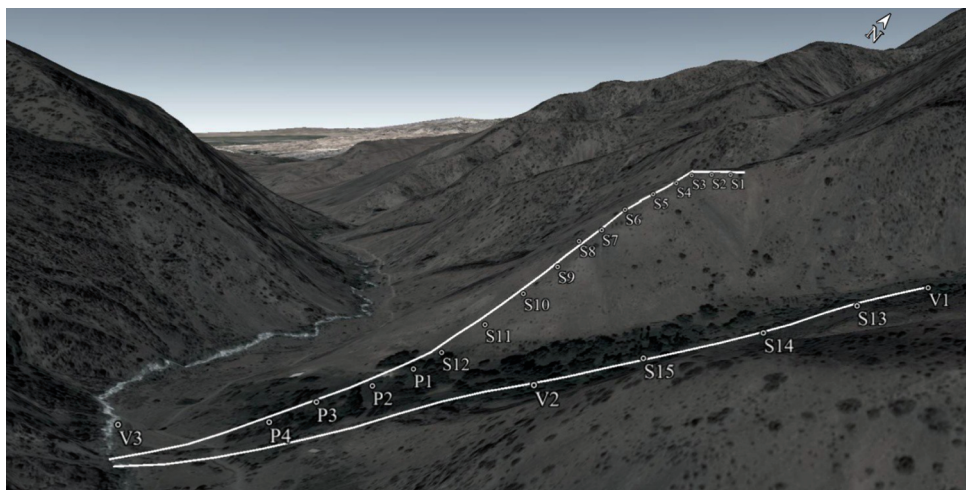


Рис. 6. Пробные площадки на местности “ГИССАР”.

Fig. 6. Sample plots in the “GISSAR” area.

вило, в начале лета по их руслам сходят мощные селевые потоки.

#### Характеристики пробных площадок

На всех исследованных местностях, за исключением “ГИССАРА”, горы сложены в основном из разновидностей гранитов и песчаников. Почвенный покров достаточно мощный, с толщиной более 1 м, относится к различным типам сероземов. Склоны задернованы пырейно-разнотравной растительностью, к которой в подножиях примешиваются эфемеры (в “НУРАТЕ” и “КАРАТЕПЕ” в меньшей, а на “ПЕРЕВАЛЕ” в большей степени).

Активности радионуклидов и плотности потоков радона исследованы:

– в местности “НУРАТА” – на площадках южного склона в точках S1–S21 и подножия в точках P1 и P2 южного склона межгорной возвышенности (рис. 2). S1 – координаты  $N40^{\circ}24'21''$ ,  $E66^{\circ}33'36.13''$ , высота  $H = 1195$  м; S-21 –  $N40^{\circ}24'07.76''$ ,  $E66^{\circ}33'01.09''$ ,  $H = 1081$  м; P1 –  $H = 1076$  м; P2 –  $H = 1063$  м; V1 –  $H = 1051$  м; V2 –  $H = 1048$  м.

– в местности “КАРАТЕПА” – на площадках северного склона в точках S1–S15 и подножия P1 и P2 горы (рис. 3). S1 –  $N39^{\circ}29'56.54''$ ,  $E66^{\circ}31'40.66''$ ,  $H = 1076$  м; S15 –  $N39^{\circ}30'22.78''$ ,  $E66^{\circ}31'29.13''$ ,  $H = 847$  м; P1 –  $H = 852$  м; P2 –  $H = 835$  м; V1 –  $H = 933$  м; V2 –  $H = 865$  м.

– в местности “ПЕРЕВАЛ” на площадках южного (S1–S3), центрального (C1–C3) и северного (S4–S6) участков восточного склона и подножий P1, C4 и P2 горы. На центральном участке перевала в начале 2000-х годов сошел оползень почвенного слоя шириной порядка 40 м и толщиной 3–6 м, вызванный карстовыми водами подпочвенного

ручья, протекающего в верхней части склона параллельно линии водораздела (рис. 4). S1 –  $N39^{\circ}17'47.7''$ ,  $E66^{\circ}54'28.8''$ ,  $H = 1692$  м; S4 –  $N39^{\circ}17'49''$ ,  $E66^{\circ}54'30''$ ,  $H = 1703$  м; C1 –  $N39^{\circ}17'46''$ ,  $E66^{\circ}54'27''$ ,  $H = 1695$  м; C4 –  $N39^{\circ}17'46.1''$ ,  $E66^{\circ}54'32''$ ,  $H = 1665$  м; P1 –  $H = 1671$  м; P2 –  $H = 1653$  м; V1 –  $H = 1602$  м; V2 –  $H = 1670$  м.

– в местности “ЧАКИЛ” – на площадках S1–S15 северо-западного склона межгорной возвышенности (рис. 5). S1 –  $N39^{\circ}17'11.34''$ ,  $E66^{\circ}56'11.34''$ ,  $H = 1767$  м; S15 –  $N39^{\circ}17'25.26''$ ,  $E66^{\circ}56'04.77''$ ,  $H = 1714$  м.

– в местности “ГИССАР” – на южном склоне межгорной возвышенности, сложенном из плотных известняков с маломощным (2–6 см), легким по механическому составу, каменистым и щебнистым, сильно эрозированным почвенным покровом, переходящим в подножии в мощный (толщиной  $\Delta Z > 1$  м) слой горной лугостепной черноземновидной почвы. По восточному склону возвышенности стекает, к подножию и далее в Танхоздарью, ручей, образованный просачивающимися карстовыми водами (рис. 6). S1 –  $N38^{\circ}52'48.04''$ ,  $E67^{\circ}18'35.84''$ ,  $H = 1865$  м; S12 –  $N38^{\circ}52'35.8''$ ,  $E67^{\circ}18'34.7''$ ,  $H = 1847$  м; S13 –  $N38^{\circ}52'40.20''$ ,  $E67^{\circ}18'45''$ ,  $H = 1757$  м; S15 –  $N38^{\circ}52'35.08''$ ,  $E67^{\circ}18'39.39''$ ,  $H = 1717$  м; P1 –  $H = 1678$  м; P2 –  $H = 1676$  м; P3 –  $H = 1674$  м; P4 –  $H = 1670$  м; V1 –  $H = 1767$  м; V2 –  $H = 1705$  м; V3 –  $H = 1662$  м. Пробные площадки S1–S3 расположены на водоразделе возвышенности (толщина почвенного пласта  $\Delta Z = 2$ –3 см), S4–S11 – на верхней части склона ( $\Delta Z = 2$ –3 см), S12 – на нижней части склона ( $\Delta Z \approx 6$  см), S13–S15 – на берегу ручья ( $\Delta Z \approx 2$ –3 см) и в подножие P1–P4 ( $\Delta Z > 1$  м).

В летнем сезоне почвы склона, слабо задернованные пырейным разнотравьем, пересыхают, а в

подножие почва увлажняется стекающими водами ручья и их густой растительный покров продолжает вегетировать.

Площадки подножия различаются по степени увлажненности почвы и антропогенного воздействия. Условно они разделены на: “сухую” — P1, “влажную” — P2, “вспаханную” — P3 и “перевлажненную” — P4. (Влажность почвы была тактильно оценена по степени ее вязкости.)

В отличие от предшествующих местностей в “ГИССАРЕ” плотность потока радона (ППР) исследовалась только вблизи от площадок S1, S3, S13, S15, P1 и P4.

Пробы воды были отобраны в местности:

— “НУРАТА” — в р. Пангатсай (точка V1) и роднике (V2) на его берегу;

— “КАРАТЕПА” — в роднике (V1) на склоне горы и в водопое выпасающегося в предгорной равнине скота (V2). Вода по 40-метровому трубопроводу стекает из родника в ее подножие;

— “ПЕРЕВАЛ” — из частично обнажившегося при оползне русла подпочвенного ручья карстовых вод (V1) в центральном участке склона горы и в истоке р. Аманкутансай (V2) в ее подножие;

— “ГИССАР” — в истоке (V1) и нижнем течении (V2) ручья, а также в р. Танхоздаря (V3).

#### *Отбор образцов и пробоподготовка*

Образцы почв были отобраны методом “конверта” со сторонами  $2 \times 3 \text{ м}^2$ . Образцы для исследований запасов  $^7\text{Be}$  отобраны срезанием поверхностных слоев почвы толщиной  $\Delta Z = 0.5\text{--}1.0 \text{ см}$  вместе с высохшим травяным покровом с площади  $S = 1 \times 1$  или  $0.7 \times 0.7 \text{ м}^2$ . Образцы для исследования вертикальных распределений ЕРН, а также ТРН  $^{137}\text{Cs}$ , отобраны последовательным срезанием слоев почвы с глубин  $\Delta Z = 0\text{--}2, 2\text{--}4, 4\text{--}6, 6\text{--}10, 10\text{--}15, 15\text{--}20, 20\text{--}30$  и  $30\text{--}40 \text{ см}$  (на площадках S1-S15 “ГИССАРА” всего почвенного пласта) с площадок  $0.3 \times 0.4 \text{ м}^2$ , осуществляемых из прилегающих к ним предварительно выкопанных из углублений [14].

Отобранные образцы очищали от инородных примесей, доводили до воздушно-сухого состояния, измельчали, перемешивали, взвешивали, отбирали в однолитровые сосуды Маринелли, которые герметизировали (глубинные образцы) и маркировали.

Плотность потока радона (ППР) исследовали с использованием сорбционных пассивных детекторов радона на основе активированного угля (ДРСП), которые, в соответствии с методикой [19], устанавливали на держатели в центре площадок  $\varnothing 30 \text{ см}$ , очищенных от растительного покрова, плотно накрытых 3-литровыми колпака-

ми. После 3-часовой экспозиции детекторы помещали в защитные футляры и маркировали.

Пробы воды отобраны непосредственно в 1-литровые сосуды Маринелли, по методике [20], обеспечивающей минимальные потери радона.

#### *Измерения и обработка $\gamma$ -спектров проб*

Исследования радиоактивности  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$  и  $^{40}\text{K}$ , выпадающих радионуклидов  $^{137}\text{Cs}$  и  $^7\text{Be}$  в пробах почв, а также  $^{222}\text{Rn}$  в пробах воды обычно осуществляются  $\gamma$ -спектроскопическими методами. В настоящей работе такие исследования проведены с использованием сцинтилляционного  $\gamma$ -спектрометра со сцинтиллятором NaJ(Tl) размером  $\varnothing 63 \times 63 \text{ мм}$  и энергетическим разрешением  $\sim 8\%$  на линии  $1332 \text{ кэВ}$   $^{60}\text{Co}$ , помещенного в свинцовую защиту толщиной  $10 \text{ см}$  в соответствии с методиками [19, 20]. Регистрация и обработка спектров проведены на компьютере спектрометра с помощью соответствующего программного обеспечения.

Обработка  $\gamma$ -спектров почвенных проб осуществлена путем разложения спектров на составляющие — метод [21] (рис. 7):

— фона, аппроксимированного спектрами инертных проб (активности пренебрежимо малы, массы соответствуют исследованной пробе);

—  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{40}\text{K}$  и  $^{137}\text{Cs}$ , аппроксимированных нормированными спектрами, соответствующих эталонным источникам из комплекта объемных мер активности специального назначения (ОМАСН);

— составляющей  $^7\text{Be}$ , выделяемой, в процессе разложения.

Активности ЕРН и ТРН в пробах определены как

$$A_j = A_{\text{эт}} k / m, \quad (1)$$

где  $A_{\text{эт}}$  — активность эталонного источника,  $k$  — коэффициент нормирования,  $m$  — масса пробы. Активность  $^7\text{Be}$  определена традиционным методом — по площади пика полного поглощения линии  $478 \text{ кэВ}$  в спектре составляющей  $^7\text{Be}$   $N_\gamma$ , с учетом квантового выхода  $\alpha_\gamma$ , эффективности регистрации  $\varepsilon_\gamma$ , площади отбора  $S$  и длительности измерения  $t$

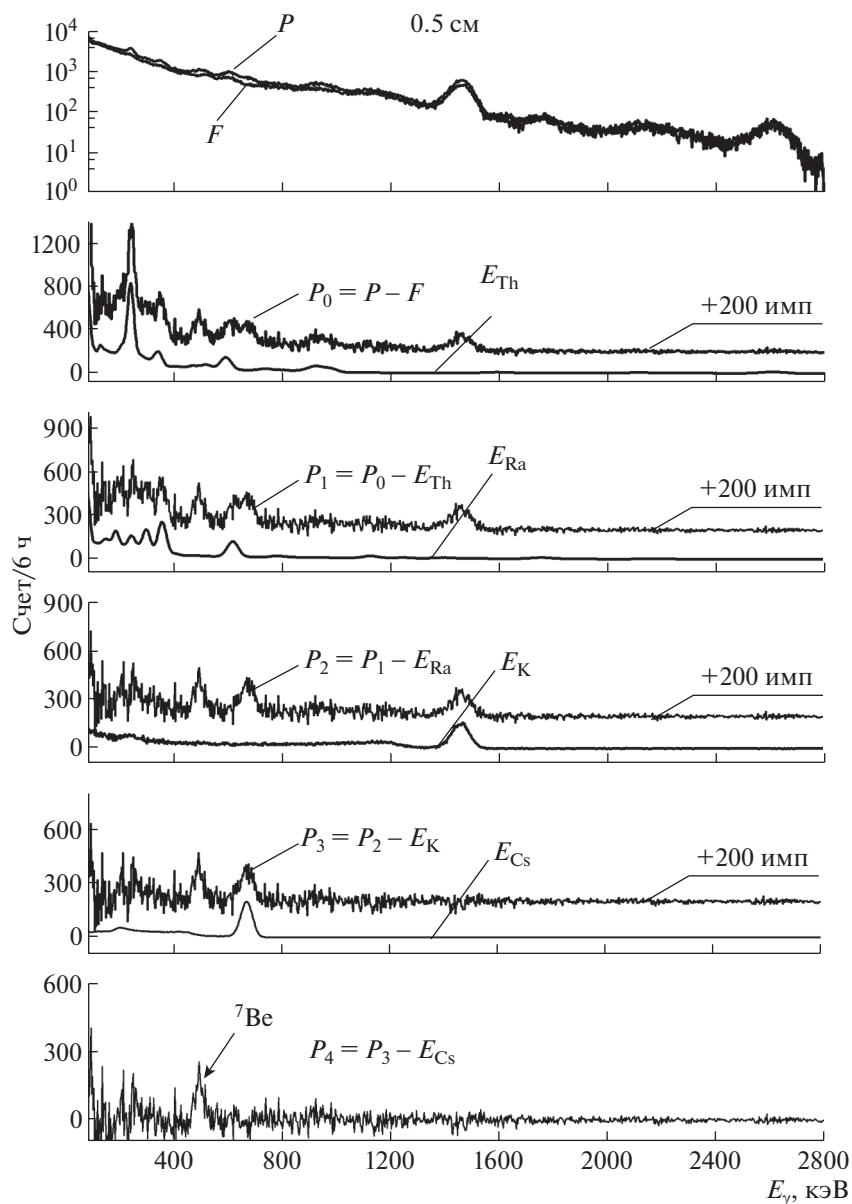
$$A_{\text{Be}} = N_\gamma / \alpha_\gamma \varepsilon_\gamma S. \quad (2)$$

Средние активности ЕРН в почвах площадок определялись как

$$A_{\text{ЕРН}} = \sum_{i=1}^n \Delta Z_i A_i / Z_m, \quad (3)$$

где  $n$  — число слоев,  $Z_m$  — глубина отбора,  $A_i$  — удельная активность выборки.





**Рис. 7.** Разложение  $\gamma$ -спектра пробы почвы (P) на составляющие фона (F) —  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{40}\text{K}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  и  $^7\text{Be}$ .

**Fig. 7.** Decomposition of  $\gamma$ -spectrum of soil sample (P) into background components (F) —  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{40}\text{K}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  and  $^7\text{Be}$ .

Запасы ТРН  $^{137}\text{Cs}$  и КРН  $^7\text{Be}$  определены как

$$Q = \sum_{i \neq 1} \Delta Z_i A_{is} \rho, \quad (4)$$

$$q = A_{bc} \rho, \quad (5)$$

где  $\Delta Z_i$  — толщина слоя,  $\rho = 1.35 \text{ г/см}^3$  — удельная плотность почвы.

Обработка  $\gamma$ -спектров проб воды заключалась в вычитании из экспериментального спектра составляющей фона, аппроксимированного спектра инертной пробы (дистиллированная вода), выделенная при этом составляющая радона  $^{222}\text{Rn}$

сопоставляется с нормированным к ней спектром эталонного источника  $^{226}\text{Ra}$  (спектр  $^{226}\text{Ra}$ , в основном, обусловлен распадом  $^{222}\text{Rn}$ ), устанавливалась активность  $^{222}\text{Rn}$ :  $A_{\text{Ra}} = A_{\text{эт}} k$  (рис. 8).

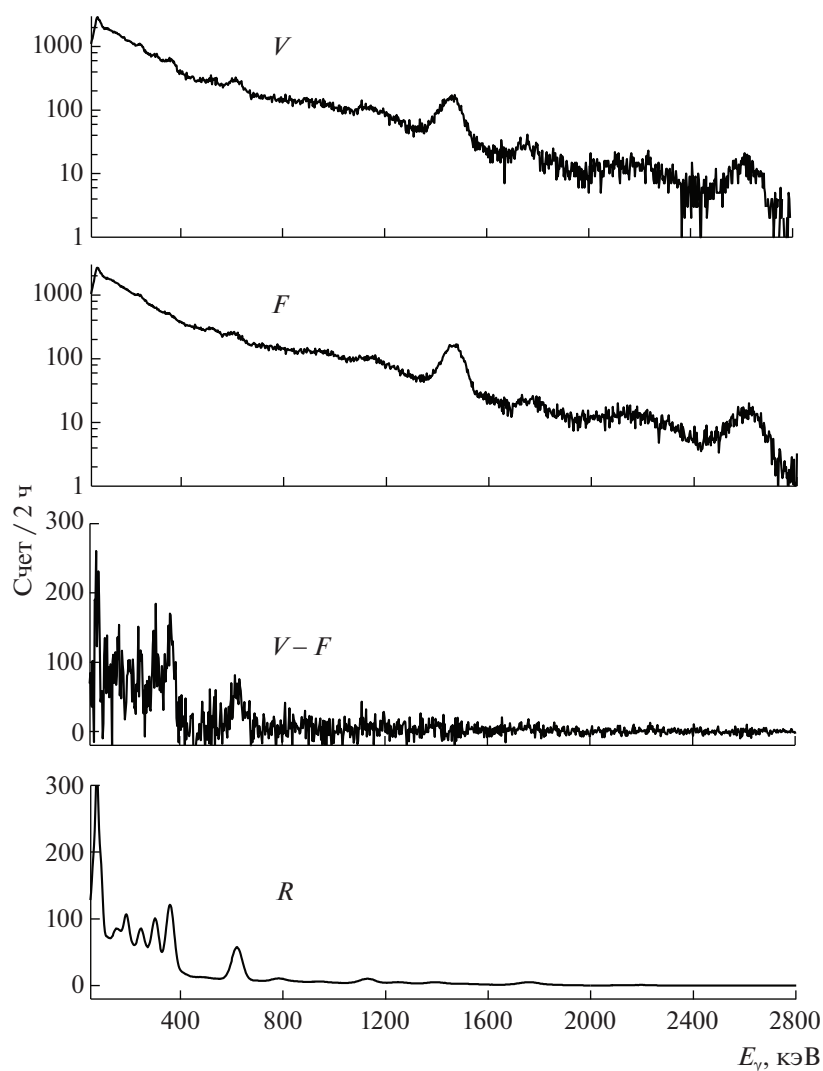
Длительность выдержки  $t_{\text{выд}}$  и измерений спектров  $t_{\text{изм}}$  проб составляли:

— для поверхностных проб почв  $t_{\text{выд}}$  не более 3 нед,  $t_{\text{изм}} = 6 \text{ ч}$ ;

— для глубинных проб почв  $t_{\text{выд}}$  не менее 3 нед (для восстановления равновесия между  $^{226}\text{Ra}$  и  $^{222}\text{Rn}$ ),  $t_{\text{изм}} = 2 \text{ ч}$ ;

— для проб воды  $t_{\text{выд}}$  не более 2 сут,  $t_{\text{изм}} = 2 \text{ ч}$ .





**Рис. 8.** Разложение  $\gamma$ -спектра пробы воды (V) на составляющие фона (F),  $^{222}\text{Rn}$  (V-F), спектр эталонного источника  $^{226}\text{Ra}$  – R.

**Fig. 8.** Decomposition of the  $\gamma$ -spectrum of the water sample (V) into the background components (F),  $^{222}\text{Rn}$  (V-F), spectrum of the standard source  $^{226}\text{Ra}$  (R).

При этом минимально детектируемые активности для  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{226}\text{Ra}$  и  $^{232}\text{Th}$  – 3 Бк/кг, для  $^{40}\text{K}$  – 20 Бк/кг, для  $^7\text{Be}$  – 5 Бк/кг и для  $^{222}\text{Rn}$  (в воде) – 3 Бк/дм<sup>3</sup>. Относительные ошибки в установленных значениях активностей радионуклидов в пробах с учетом 7% точности паспортных данных для активностей эталонных источников составляют от 10% при высоких концентрациях радионуклидов в пробах и до 40% – при низких концентрациях радионуклидов.

Активности  $^{222}\text{Rn}$  в приземных слоях воздуха исследуют рядом активных и пассивных методов. Первые основаны на прокачке воздуха через ионизационные камеры или другие приборы, вторые – на экспозиции в воздушной среде твердотельных детекторов – трековых, электретенных и

сорбционных. В наших исследованиях для определения ППР из почв площадок были использованы сорбционные детекторы типа ДРСР на основе активированного угля, выгодно отличающиеся от других детекторов простотой, экспрессностью и многократностью использования. В настоящее время они широко используются в радиоэкологических исследованиях.

Значения ППР определялись в измерениях  $\gamma$ -спектров активированных детекторов и спектра эталонного источника  $^{226}\text{Ra}$  на  $\gamma$ -спектрометре со сцинтиллятором NaJ(Tl) размером  $\varnothing 80 \times 80$  мм и энергетическим разрешением 8% на линии 662 кэВ радионуклида  $^{137}\text{Cs}$ . Набор и обработку  $\gamma$ -спектра проводили на компьютере спектрометра с помощью программного обеспечения ASW, НТЦ РАДЭК

**Таблица 1.** Средние значения удельных активностей  $A_{cp}$  радионуклидов  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{40}\text{K}$ , плотности потока радона  $C$ , размах их значений  $R$ . Средние значения мощности эквивалентной дозы естественного фона ( $D$ )  
**Table 1.** The average values of the specific activity  $A_{mid}$  of radionuclides  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{40}\text{K}$ , the radon flux density  $C$ , range of their values  $R$ . Average values of the equivalent dose rate of natural background ( $D$ )

| Местность<br>$D$        | Площадки | $A_{cp}$ (Бк/кг)/ $R$ |                   |                 | $C$ (мБк/(м <sup>2</sup> с))/ $R$ |
|-------------------------|----------|-----------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------------|
|                         |          | $^{226}\text{Ra}$     | $^{232}\text{Th}$ | $^{40}\text{K}$ |                                   |
| НУРАТА<br>0.27 мкЗв/ч   | S1–S21   | 37/1.5                | 54/1.4            | 840/1.3         | 103/4.0                           |
|                         | P1, P2   | 45/1.2                | 51/1.1            | 820/1.1         | 86/1.5                            |
| КАРАТЕПА<br>0.17 мкЗв/ч | S1–S15   | 25/1.6                | 40/1.6            | 646/1.5         | 57/4.8                            |
|                         | P1, P2   | 31/1.3                | 48/1.1            | 712/1.1         | 47/1.2                            |
| ПЕРЕВАЛ<br>0.22 мкЗв/ч  | S1–S6    | 33/1.7                | 41/1.8            | 620/1.3         | 54/1.4                            |
|                         | C1–C4    | 30/2.0                | 35/1.6            | 545/1.2         | 64/2.0                            |
|                         | P1, P2   | 41/1.5                | 50/1.5            | 720/1.3         | 46/1.3                            |
| ЧАКИЛ<br>0.23 мкЗв/ч    | S1–S15   | 53/1.4                | 48/1.7            | 650/1.1         | 91/1.9                            |
| ГИССАР<br>0.20 мкЗв/ч   | S1–S3    | 25/1.1                | 42/1.1            | 740/1.1         | 85/1.5                            |
|                         | S4–S11   | 23/1.5                | 44/1.5            | 700/1.3         | –                                 |
|                         | S12      | 25                    | 45                | 730             | –                                 |
|                         | S13–S15  | 22/1.2                | 40/1.1            | 786/1.1         | 80/1.2                            |
|                         | P1       | 37                    | 57                | 850             | 20                                |
|                         | P2       | 39                    | 60                | 900             | –                                 |
|                         | P3       | 48                    | 35                | 790             | –                                 |
|                         | P4       | 41                    | 67                | 1100            | 37                                |

(Россия, г. Санкт-Петербург). Минимальный детектируемый уровень ППР – 9 мБк/м<sup>2</sup>с, погрешность в измерениях варьируется в пределах от 15 до 40%.

Мощности экспозиционных доз (МЭД) фоновых излучений измерялись над каждой площадкой на высоте 1 м портативным радиометром “SafecastbGeigieNano”. Кстати отметим, что этот прибор позволяет также определять GPS-координаты, которые вместе с измеренной дозой и временем измерения записываются на SD-карту.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты наших исследований сведены в табл. 1–3 и рис. 7–10. В табл. 1 показаны средние значения удельных активностей  $A_{cp}$  радионуклидов  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{40}\text{K}$ , плотности потока радона  $C$ , размах  $R$  ( $R = \max/\min$ ). Приведены также средние значения мощности эквивалентной дозы естественного фона ( $D$ ).

В табл. 2 оценены средние значения запасов ( $Q_{cp}$ ) КРН  $^7\text{Be}$  и ТРН  $^{137}\text{Cs}$  и приведен размах их значений  $R$ . Пробы грунта для проведения анализов на предмет миграции радионуклида  $^{137}\text{Cs}$  отбирались до глубин  $Z = 40$  см. Графически вертикальное распределение (по глубинам) показано на рис. 10. В табл. 2 приведены также данные

предыдущих исследований в местностях, соседних с объектами “НУРАТА” [9], “КАРАТЕПА” [10] и “ПЕРЕВАЛ” [11].

Данные о средних значениях удельной активности  $^{222}\text{Rn}$  в пробах воды из естественных водисточников на территории объектов “НУРАТА”, “КАРАТЕПА”, “ПЕРЕВАЛ” и “ГИССАР” приведены в табл. 3.

Полученные результаты в одних случаях сопоставимы, в других – выше или ниже соответствующих данных в других регионах мира. Например, активности ЕРН в верхних слоях почв (10–30 см) составляют:

– в 12 местностях, прилегающих к г. Стамбул –  $A_{\text{Ra}} = 39$  (30–46),  $A_{\text{Th}} = 57$  (48–67) и  $A_{\text{K}} = 940$  (720–1200) Бк/кг [22];

– в девяти испытательных площадках в Беларуси –  $A_{\text{Ra}} = 21$  (15–27),  $A_{\text{Th}} = 7.2$  (7–9) и  $A_{\text{K}} = 525$  (213–660) Бк/кг [23];

– в трех площадках в окрестностях уранового месторождения в Акмолинской области –  $A_{\text{Ra}} = 153$  (65–249),  $A_{\text{Th}} = 97$  (50–144) и  $A_{\text{K}} = 950$  (700–1500) Бк/кг [24].

Запасы ТРН  $^{137}\text{Cs}$  в поверхностных (~10 см) слоях почвы (оценки по удельным активностям): в лесном заповеднике “Большая Кошара” в Республике Марий Эл –  $Q \approx (0.8–1.0)$  кБк/м<sup>2</sup> [25]; в степи,

**Таблица 2.** Средние значения запасов радионуклидов ( $Q_{cp}$ )  $^7\text{Be}$  и  $^{137}\text{Cs}$  в почвах пробных площадок обследованных местностей в 2017–2019 гг., размах ( $R$ ). Отбор проб с глубин  $Z$ **Table 2.** The average reserves of radionuclides ( $Q_{mid}$ )  $^7\text{Be}$  and  $^{137}\text{Cs}$  in the soils of sample plots of the surveyed locations in 2017–2019, range ( $R$ ). Sampling with the depths  $Z$ 

| Местность | Площадки    | Атмосферные осадки, мм/год | Год  | $^7\text{Be}$                       | $^{137}\text{Cs}$                   |          |
|-----------|-------------|----------------------------|------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|
|           |             |                            |      | $Q_{cp}$ (кБк/м <sup>2</sup> )/ $R$ | $Q_{cp}$ (кБк/м <sup>2</sup> )/ $R$ | $Z$ , см |
| НУРАТА    | S1–S21      | 250–500                    | 2018 | 0.44/2.5                            | 2.8/2                               | 4–6      |
|           |             |                            | 2019 | 0.17/3.4                            |                                     |          |
|           | P1, P2      |                            | 2018 | 0.70–0.82                           |                                     |          |
|           |             |                            | 2019 | 0.30–0.35                           |                                     |          |
|           | Работа [9]  |                            | 2007 | 0.17–0.24                           |                                     |          |
| КАРАТЕПА  | S1–S15      | 250–500                    | 2018 | 0.33/2.5                            | 4.7/1.6                             | 6        |
|           |             |                            | 2019 | 0.18/5.3                            |                                     |          |
|           | P1, P2      |                            | 2018 | 0.48–0.56                           |                                     |          |
|           |             |                            | 2019 | 0.24–0.40                           |                                     |          |
|           | Работа [10] |                            | 2014 | 0.14–0.22                           |                                     |          |
| ПЕРЕВАЛ   | S1–S6       | 880                        | 2019 | 0.57/2.6                            | 5.3/1.4                             | 15       |
|           | C1–C3       |                            | 2019 | 0.60/2.5                            |                                     |          |
|           | P1, P2      |                            | 2019 | 0.81/1.4                            |                                     |          |
|           | C4          |                            | 2019 | 0.87                                |                                     |          |
| ЧАКИЛ     | S1–S15      | 880                        | 2018 | 0.09/4.1                            | 6.7/1.6                             | 20       |
|           |             |                            | 2019 | 0.65/1.6                            |                                     |          |
|           | Работа [12] |                            | 2010 | 0.80–1.10                           |                                     |          |
| ГИССАР    | S1–S3       | >700                       | 2017 | 0.49/1.5                            | 3.6/1.1                             | 2–3      |
|           | S4–S11      |                            |      | 0.17/1.5                            | 3.0/2.2                             | 3–4      |
|           | S12         |                            |      | 0.36                                | 3.6                                 | 6        |
|           | S13–S14     |                            |      | 0.20/1.4                            | 0.2–0.3                             | 2–3      |
|           | P1          |                            |      | 0.44                                | 9.0                                 | 40       |
|           | P2          |                            |      | 0.57                                | 12                                  | 40       |
|           | P3          |                            |      | 0.52                                | 0.4                                 | 40       |
|           | P4          |                            |      | 0.71                                | 17.0                                | 40       |

прилегающей к Семипалатинскому ядерному испытательному полигону,  $Q \approx (3–20)$  кБк/м<sup>2</sup> [26].

Запасы КРН  $^7\text{Be}$  в поверхностных слоях почв лёссового плато в Северном Китае –  $Q \approx (0.247–0.642)$  кБк/м<sup>2</sup> [27].

Плотности потоков радона  $^{222}\text{Rn}$  в различных частях Австралии  $C = (13–264)$  мБк/(м<sup>2</sup>с) [28].

Активности  $^{222}\text{Rn}$  в родниках и реках Зирабулакских гор в Нурабадском районе  $A = <5–120$  Бк/дм<sup>3</sup> [13].

Обеднение верхних слоев почв естественными радионуклидами (рис. 9), в особенности  $^{40}\text{K}$ , отмечено во многих исследованиях, в частности в [22].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Активности ЕРН (табл. 1) в почвах исследованных площадок флуктуируют в пределах от  $R =$

$= 1.9$  для  $^{40}\text{K}$  до  $R = 2.6$  для  $^{226}\text{Ra}$ . Различия их средних значений на местностях достигают фактора  $R = 2$ , при этом их значения в подножиях несколько выше, чем на площадках склонов. Очевидно, что отмеченные обстоятельства обусловлены различиями геологических историй местностей, интенсивностей почвенных и процессов, протекающих на отдельных площадках (эрозии – обедняющих и седиментации – обогащающих почвы радионуклидами).

Обеднение верхних слоев почв площадок ЕРН (рис. 9) принято связывать с деятельностью корневых систем их растительного покрова, извлекающих из них, вместе с необходимыми для их жизнедеятельности химическими элементами, и радионуклиды. В подножиях горных местностей этот фактор может усиливаться седиментацией на их поверхностях стекающих продуктов эрозии склонов, обедненных ЕРН. В почвах площадок

склонов, с менее плотным, по сравнению с подножиями, травным покровом, обедненные ЕРН верхних слоев почв прослеживаются нерегулярно.

Плотности потоков радона (табл. 1) флуктуируют на исследованных площадках местностей, по сравнению с ЕРН, в значительно больших пределах  $R = 5$ , а их значения минимальны на площадках “КАРАТЕПА”, “ПЕРЕВАЛ” и на площадках подножия “ГИССАР”. Различия ППР на склонах и подножиях максимальны в “ГИССАР”. Эти обстоятельства обусловлены тем, что радон  $^{222}\text{Rn}$  образуется в урановых минералах подстилающих горных пород, по их трещинам и порам, а затем через почвенный покров они эмигрируют в атмосферу. Очевидно, что концентрация урановых минералов в подстилающих породах, распределение трещин и глубины их залегания, толщины почвенного покрова и его состояния на различных участках местности и на разных местностях флуктуируют в заметных пределах. Обращает на себя внимание корреляция между средними значениями ППР, МЭД и активностями  $^{226}\text{Ra}$  (материнский радионуклид  $^{222}\text{Rn}$ ) на площадках местностей.

Атмосферные выпадения радионуклидов, в том числе КРН  $^7\text{Be}$  и ТРН  $^{137}\text{Cs}$ , обусловлены в большей степени мокрыми осадками и в меньшей — сухими (это хорошо установленный факт), поэтому их запасы, а для  $^{137}\text{Cs}$  и глубины миграции, в почвах определяются помимо физико-химических характеристик почв количеством поглощенных в них осадочных вод.

Результаты наших исследований (табл. 2, рис. 10) соответствуют этому выводу — значения запасов  $^7\text{Be}$  и  $^{137}\text{Cs}$  в почвах склонов и подножиях, за исключением запасов  $^7\text{Be}$  в 2018 г., коррелируют со

**Таблица 3.** Удельная активность  $^{222}\text{Rn}$  в пробах вод  
**Table 3.** Specific activity of  $^{222}\text{Rn}$  in water samples

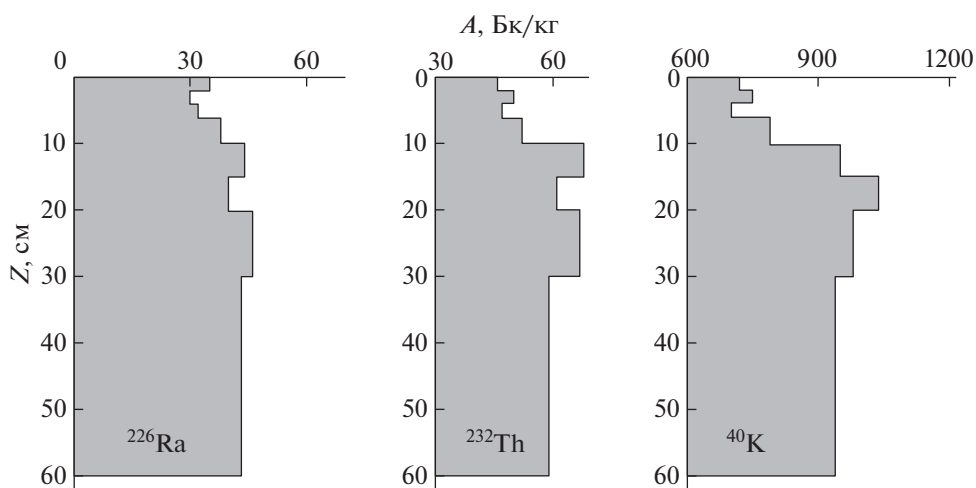
| Местность | Проба                      | $A$ , Бк/дм <sup>3</sup> |
|-----------|----------------------------|--------------------------|
| НУРАТА    | V1 родник                  | 65                       |
|           | V2 исток реки Пангатсай    | 5                        |
| КАРАТЕПА  | V1 родник                  | 50                       |
|           | V2 водопой                 | 12                       |
| ПЕРЕВАЛ   | V1 карстовый ручей         | 85                       |
|           | V2 исток реки Аманкутансай | 7                        |
| ГИССАР    | V1 исток ручья             | 38                       |
|           | V2 нижнее течение ручья    | 16                       |
|           | V3 река Танхоздарья        | <5                       |

среднегодовыми уровнями мокрых осадков местностей, причем в подножиях они заметно, а в “ГИССАРЕ” многократно, выше, чем на склонах.

Запасы  $^7\text{Be}$  в 2018 г. в почвах объектов “НУРАТА”, “КАРАТЕПА” и “ЧАКИЛА” резко отличаются от данных 2019 и более ранних годов. Это связано с тем, что 2018 г. был чрезвычайно сухим (по данным служб гидрометеорологии РУз в период январь—август 2018 г. в г. Самарканде выпало 137 мм осадков, в то время как в 2017 г. — 288 мм, а в 2019 г. — 370 мм), в результате чего в аридных местностях “НУРАТА” и “КАРАТЕПА” запыленность воздуха, обуславливающая интенсивности выпадения  $^7\text{Be}$  с сухими осадками, в 2018 г. многократно выросла, а во влажном “ЧАКИЛ” запыленность воздуха осталась на обычном уровне.

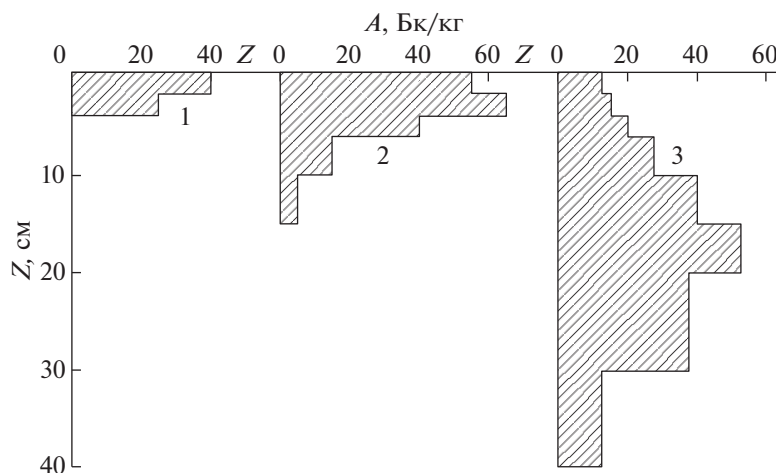
Значительные различия в запасах  $^{137}\text{Cs}$  на площадках склона и подножиях “ГИССАР” обусловлены следующим:

— в отличие от местностей “НУРАТА”, “КАРАТЕПА”, “ПЕРЕВАЛ” и “ЧАКИЛ”, почвенный



**Рис. 9.** Зависимость удельной эффективной активности  $A$  радионуклидов  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$  и  $^{40}\text{K}$  от глубины залегания  $Z$  в почве на площадке P2 “ГИССАР”.

**Fig. 9.** Dependence of the specific effective activity  $A$  of radionuclides  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$  and  $^{40}\text{K}$  from the depth  $Z$  in the soil on the site P2 “GISSAR”.



**Рис. 10.** Зависимость удельной эффективной активности  $A$  радионуклида  $^{137}\text{Cs}$  от глубины залегания  $Z$  в почве на отдельных площадках “НУРАТА-1”, “ЧАКИЛ-2” и “ГИССАР-3”.

**Fig. 10.** Dependence of the specific effective activity  $A$  of radionuclide  $^{137}\text{Cs}$  from the depth  $Z$  in the soil on the individual sites “NURATA-1”, “CHAKYL-2” and “GISSAR-3”.

слоем на склоне “ГИССАРА” необычайно тонок ( $\Delta Z = 2\text{--}6$  см), каменистый, сильно эрозированный и, соответственно, малы и поглощенные в нем осадочные и талые воды, определяющие запасы  $^{137}\text{Cs}$ . В почве площадки S12, на которой толщина слоя возрастает до  $\Delta Z = 6$  см, запасы  $^{137}\text{Cs}$  выше, чем на остальных площадках, а на площадках S13–S15, расположенных на берегу ручья, по которым ежегодно стекают мощные селевые потоки, смывая запасы  $^{137}\text{Cs}$ , они в результате весьма незначительны;

– стекающие со склонов осадочные воды, вместе с продуктами эрозии почв склонов поглощаются во влагоемком почвенном слое подножия, что обуславливает высокие запасы и глубины миграций ( $Z > 40$  см) в нем  $^{137}\text{Cs}$ , сравнимые с запасами в почвах степи, примыкающей к Семипалатинскому полигону;

– в почве “вспаханной” РЗ площадки подножия  $^{137}\text{Cs}$  проявляется только в отдельных слоях в следовых концентрациях, что связано с интенсивным вымыванием цезия поливными водами. Значения запасов  $^7\text{Be}$  и  $^{137}\text{Cs}$  на площадках подножий коррелируют между собой со степенями их увлажнения – на “переувлажненном” участке Р4 они максимальны, на “влажном” Р2 – они уменьшаются, а на “сухом” Р1 – минимальны.

Активности  $^{222}\text{Rn}$  в природных водах обусловлены концентрациями радона в подземных водах, эманированного из горных пород, и интенсивностями процессов дегазации вод после выхода на открытую поверхность. В соответствии с этим активности проб воды (табл. 3) из родников из объектов “НУРАТА”, “КАРАТЕПА” и подземных ручьев на объекте “ПЕРЕВАЛ” много больше, чем в соответствующих пробах стекающих вод в Пангатсае, водопое и Аманкутансае. Активности

проб воды, взятых в истоке ручья на объекте “ГИССАР”, более чем в 2 раза выше активности проб, взятых в этом же ручье ниже по течению.

Что касается пробы, отобранной в реке Танхозарья, то ее активность ниже минимальной детектируемого значения, что объясняется стремительным течением реки по руслу реки с многочисленными порогами, что приводит к практически полной дегазации воды.

Таким образом, выполненные исследования позволяют сделать следующие выводы:

– величины и степени различий значений запасов КРН  $^7\text{Be}$  и ТРН  $^{137}\text{Cs}$  в почвах площадок местностей зависят от интенсивностей выпадений на них атмосферных осадков. В дождливые года эти величины преобладают в районах мокрых осадков, а в засушливые – сухих. Так же величины и степени различий зависят от интенсивностей, протекающих на отдельном участке местности, почвенных процессов: на склонах – эрозии, в подножиях – седиментации; при этом степени различия максимальны в высокогорьях и минимальны в низкогорьях;

– обеднение верхних слоев почвы ЕРН зависит от густого травяного покрова почвы площадок и седиментации на ней продуктов эрозии, обедненных ЕРН;

– на запасы и глубин миграции  $^{137}\text{Cs}$  в почве площадок влияет количество поглощенных в ней осадочных вод;

– интенсивности потоков радона на площадках зависят, помимо других факторов, от толщины и состояния почвенного покрова;

– активности радона в природных водах карстового происхождения зависят от первоначальной их активности, интенсивности и длительно-

сти процессов их дегазации после выхода на открытую поверхность.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают искреннюю благодарность сотруднику ядерно-физической лаборатории Самаркандского университета И.А. Шаронову за ценные замечания и помощь в редактировании статьи.

Данная статья посвящается светлой памяти наставника, академика Академии наук Узбекистана Толиба Мусаевича Муминова.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы Республики Узбекистан. СанПиН № 0193-06. Нормы радиационной безопасности (НРБ-2006) и основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-2006). Ташкент, 2006. [Sanitarnye normy, pravila i higienicheskie normativy Respubliki Uzbekistan. SanPiN № 0193-06. Normy radiatsionnoi bezopasnosti (NRB-2006) i osnovnye sanitarnye pravila obespecheniya radiatsionnoi bezopasnosti (OSPORB-2006). Tashkent, 2006 (In Russ.)]
2. Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы. СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности (НРБ 99/2009). М.: 2009. [Sanitarnye normy, pravila i higienicheskie normativy. SanPiN 2.6.1.2523-09. Normy radiatsionnoi bezopasnosti (NRB 99/2009). Moskva, 2009 (In Russ.)]
3. United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Report to the General Assembly United Nation. New York, 2008.
4. United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Report to the General Assembly United Nation. New York, 2000.
5. Прохоров В.М. Миграция радиоактивных загрязнений в почвах. М.: Энергоиздат, 1981. [Prohorov V.M. Migratsiya radioaktivnykh zagryazneniy v pochvakh. M.: Energoizdat, 1981. (In Russ.)]
6. Walling D.E. Use of  $^{137}\text{Cs}$  and other fallout radionuclides in soil erosion investigation: progress, problems and prospects. IAEA-TECDOC-828. Viena: IAEA, 1995. P. 39–62.
7. Assessing Recent Soil Erosion Rates through the Use of Berillium-7 ( $\text{Be-7}$ ) / Ed. L. Mabit, W. Blake. Springer Open, 2019.
8. Воронов С.Н., Алексахин Р.М. Основы и закономерности миграции  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$  в естественных и культурных ценозах Узбекистана (радиоэкология Ташкентского оазиса) // Атомная энергия. 1992. Т. 73. Вып. 2. С. 131–138. [Voronov S.N., Alexakhin R.M. Osnovy i zakonornosti migratsii  $^{90}\text{Sr}$  i  $^{137}\text{Cs}$  v estestvennykh i kul'turnykh tsenozakh Uzbekistana (radioekologiya Tashkentskogo oazisa) // Atomnaya Energiya. 1992. V. 73. Vyp. 2. P. 131–138. (In Russ.)]
9. Inoyatov Kh., Muminov T.M., Mukhamedov A.K. et al. Radionuclides in the environment of Nuratau // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2007. V. 273. № 2. P. 497–506.
10. Muminov T., Nasyrov M., Scjtt Van Pelt R. et al. Radionuclides in soils along mountain – Basin transect in the Koratepa Mountains of Uzbekistan // J. Soil Water Conserv. 2010. V. 75. № 5. P. 117–121.
11. Азимов А.Н., Жонзоков А.О., Муминов Т.М. и др. Исследование эрозии и седментации почв в юго-западных отрогах Заравшанского хребта методом гамма-спектроскопии // Вестн. СамГУ. 2016. № 1. С. 82–87. [Azimov A.N., Zhonzokov A.O., Muminov T.M., i dr. Issledovanie erozii i sedimentatsii pochv v yugo-zapadnykh otrogakh Zaravshanskogo khrehta metodom gamma-spektroskopii // Vestnik SamGU. 2016. № 1. P. 82–87. (In Russ.)]
12. Азимов А.Н., Сафаров А.А., Сафаров А.Н. и др. Радиоактивность природных вод Нурабадского района Самаркандской области // Атомная энергия. 2015. Т. 118. Вып. 3. С. 175–177. [Azimov A.N., Safarov A.A., Safarov A.N. i dr. Radioaktivnost' prirodnnykh vod Nurabadskogo raiona Samarkandskoi oblasti // Atomnaya energiya. 2015. V. 118. № 3. P. 175–177. (In Russ.)]
13. Азимов А.Н., Базарбаев Н.Н., Иноятлов А.Х. и др. Радионуклиды в лишайниках и почвах отрогов Заравшанского хребта // Атомная энергия. 2016. Т. 120. Вып. 4. С. 232–234. [Azimov A.N., Bazarbaev N.N., Inoyatov A.Kh. i dr. Radionuklidy v lishainikakh i pochvakh otrogov zarafshanskogo khrehta // Atomnaya energiya. 2016. V. 120. № 4. P. 232–234. (In Russ.)]
14. Маматкулов О.Б. Гамма-спектрометрические исследования запасов и миграции  $\text{Cs-137}$  в почвах некоторых территорий Узбекистана: Автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. Ташкент, 2002. [Mamatkulov O.B. Gamma-spektrometricheskie issledovaniya zapasov i migratsii  $\text{Cs-137}$  v pochvakh nekotorykh territorii Uzbekistana: Dissertation. Tashkent, 2002. (In Russ.)]
15. Маушанов Р. Орографические характеристики и некоторые особенности рельефа Нуратинских гор // Изв. УзГУ. Ташкент: ФАН, 1968. Вып. XI. С. 18–19. [Mashrapov R. Orograficheskie kharakteristiki i nekotorye osobennosti rel'efa Nuratinskikh gor // Izvestiya UzGU. Tashkent: FAN, 1968. Vyp. XI. P. 18–19. (In Russ.)]
16. Джуракулов М.Д., Зуева О.В., Мамедов Э.Д. и др. Полевая практика в горах Каратепа // Изд. СамГУ. Самарканд: Изд-во Самарканд. ун-та, 1992. [Dzhurakulov M.D., Zueva O.V., Mamedov E.D. i dr. Polevaya praktika v gorakh Karatepe // Izd. SamGU. Samarkand: Izdatel'stvo Samarkandskogo universiteta, 1992. (In Russ.)]
17. Алибеков Л.А. Ландшафты и типы земель Заравшанских гор. Ташкент: Изд-во ФАН, 1982. [Alibekov L.A. Landshafty i tipy zemel' Zaravshanskikh gor. Tashkent: Izdatel'stvo FAN, 1982 (In Russ.)]
18. Заповедники Средней Азии и Казахстана / Под общей ред. В.Е. Соколова и Е.Е. Сыроечковского). М.: Изд-во “Мысль”, Редакция географической литературы, Серия “Заповедники СССР”, 1990. [Zapovedniki Srednei Azii i Kazakhstana (pod obshchei redaktsiei V.E. Sokolova i E.E. Syroechkovskogo). — Moskva: Izdatel'stvo “Mysl”, Redaktsiya geograficheskoi literatury, Seriya “Zapovedniki SSSR”, 1990. (In Russ.)]

19. Методика выполнения измерений плотности потока Радона-222 с различных поверхностей. ООО РАДЭК. Свидетельство об аттестации № 225/09. СПб.: ФГУП ВНИИМ им. Д.И. Менделеева, 2007. [Metodika vypolneniya izmerenii plotnosti potoka Radona-222 s razlichnykh poverkhnostei. ООО RADEK. Svidetel'stvo ob attestatsii № 225/09. Sankt-Peterburg: FGUP VNIIM im. D.I. Mendeleeva, 2007. (In Russ.)]
20. Методика выполнения измерений удельной активности радионуклидов радия-226, тория-232, калия-40, цезия-137, стронция-90 в пробах продукции промышленных предприятий, предприятий сельского хозяйства и объектов окружающей среды. ООО РАДЭК. Свидетельство об аттестации 805/05. СПб.: ФГУП ВНИИМ им. Д.И. Менделеева, 2007. [Metodika vypolneniya izmerenii udel'noi aktivnosti radionuklidov radiya-226, toriya-232, kaliya-40, tseziya-137, strontsiya-90 v probakh produktitsii promyshlennykh predpriyatii, predpriyatii sel'skogo khozyaistva i ob'ektov okruzhayushchei sredy. ООО RADEK. Svidetel'stvo ob attestatsii 805/05. Sankt-Peterburg: FGUP VNIIM im. D.I. Mendeleeva, 2007. (In Russ.)]
21. Azimov A.N., Hushmuradov S.K., Muminov I.T. et al. Gamma-spectrometric determination of natural radionuclides and  $^{137}\text{Cs}$  concentrations in environmental samples. The improved scintillation technique // Radiat. Measur. 2008. V. 43. P. 66–71.
22. Delivermis M. Vertical distributions  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{232}\text{Th}$  and  $^{226}\text{Ra}$  in soil samples from Istanbul and its environs // Radiat. Prot. Dosim. 2012. V. 157. P. 511–522.
23. Ерошев А.И., Марцуй И.Н., Антоненков А.И. Исследования содержания естественных радионуклидов в различных объектах природной среды Республики Беларусь // Журн. БелГУ. Сер. Экология. Минск: Изд-во Белорус. ун-та. 2018. № 3. С. 56–61. [Eroshev A.I., Martsul' I.N., Antonenkov A.I. Issledovaniya sodержaniya estestvennykh radionuklidov v razlichnykh ob'ektakh prirodnoi sredy Respubliki Belarus' // Zhurnal BelGU. Seriya "Ekologiya". Minsk: Izd-vo Belorusskogo universiteta. 2018. № 3. P. 56–61. (In Russ.)]
24. Имашева Б.С. Радиоэкологические исследования территорий некоторых поселков Акмолинской области // Вестн. Караганд. ун-та. 2010. Доступно по <http://articlekz.com>. Ссылка активна на ноябрь 2021. [Imasheva B.S. Radioekologicheskie issledovaniya territorii nekotorykh poselkov Akmolinskoi oblasti // Vestnik Karagandinskogo universiteta. 2010. Dostupno po <http://articlekz.com>. Ssylka aktivna na noyabr' 2021. (In Russ.)]
25. Гончаров Б.А., Пигалин Д.И. Распределение техногенных и естественных радионуклидов в лесных экосистемах заповедника "Большая кошара" // Вестн. Приазовского Гос. техн. ун-та. 2013. № 4(20). С. 76–88. [Goncharov B.A., Pigalin D.I. Raspredelenie tekhnogennykh i estestvennykh radionuklidov v lesnykh ekosistemakh zapovednika "Bol'shaya koshara" // Vestnik Priazovskogo Gos. tekhn. universiteta. 2013. № 4(20). P. 76–88. (In Russ.)]
26. Ахметов Б.Ж., Чалдаева Е.Г., Абубакирова С.М. Загрязненность почвы искусственными радионуклидами на территориях, прилегающих к Семипалатинскому ядерному полигону. 2014. Доступно по <http://cyberleninka.ru>. Ссылка активна на ноябрь 2021. [Akhmetov B.Zh., Chaldaeve E.G., Abubakirova S.M. Zagryaznennost' pochvy iskusstvennymi radionuklidami na territoriyakh, prilgayushchikh k Semipalatinskому yadernomu poligonu. 2014. Dostupno po <http://cyberleninka.ru>. Ssylka aktivna na noyabr' 2021. (In Russ.)]
27. Zhong F., Yang M., Zhang J. Berillium-7 in vegetation soil, sediment and runoff on the northern Loess Plateau // Sci. Environ. 2018. V. 626. P. 842–850.
28. Griffiths A.D., Zaharovski W., A. Element, Werizynski F. Radioflux at the Australian land surface // Atmos. Chem. Phys. 2010. V. 10. P. 8969–8989.

## Radionuclides in Soils, Waters and Surface Air in Certain Mountainous Areas of Uzbekistan

N. N. Bazarbayev<sup>a</sup>, A. K. Ivanov<sup>b,\*</sup>, A. H. Inoyatov<sup>c</sup>, O. B. Mamatkulov<sup>b</sup>, I. T. Muminov<sup>a</sup>, T. M. Muminov<sup>a,b</sup>, L. T. Nurmuradov<sup>b</sup>, A. A. Safarov<sup>b</sup>, and A. T. Khudaiberdiev<sup>d</sup>

<sup>a</sup> National University of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

<sup>b</sup> Samarkand State University, Samarkand, Uzbekistan

<sup>c</sup> Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

<sup>d</sup> Karshi Branch of Tashkent University of Information Technologies, Karshi, Uzbekistan

\*E-mail: dvader425@gmail.com

Results of  $\gamma$ -spectroscopic research of concentrations and vertical distributions of natural  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{40}\text{K}$ , technogenic  $^{137}\text{Cs}$  and cosmogenic  $^7\text{Be}$  radionuclides in soils, radon flux density in the surface air and radon concentration in waters in some regions of Nurata, Karatepa, Chakilalyan and Gissar mountains of Uzbekistan are presented in the work. The dependence of these values on the physiographic characteristics of areas, the intensity of natural and anthropogenic processes occurring on them, weather and other factors was revealed.

**Keywords:** radionuclides, gamma spectrometer, scintillation detector, sorption detector, radon, atmospheric fallouts, soil, water, ground air

## VIII СЪЕЗД ПО РАДИАЦИОННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность) Москва, 12–15 октября 2021 г.

DOI: 10.31857/S0869803122020060

12–15 октября 2021 г. в Москве состоялся VIII Съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность) — традиционный съезд членов Радиобиологического общества при РАН. Организаторами съезда являлись Российская академия наук (Отделение физиологических наук РАН, Отделение биологических наук РАН, Научный совет РАН по радиобиологии, Радиобиологическое общество), Объединенный институт ядерных исследований (Лаборатория радиационной биологии), Федеральное медико-биологическое агентство России (ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна).

В работе съезда приняли участие более 400 ученых — радиобиологов, радиоэкологов, медиков, ученых смежных специальностей из России, Беларуси, Азербайджана. Они представляли научные центры, научно-исследовательские институты, лаборатории Российской академии наук, Национальных академий наук Беларуси и Азербайджана, ОИЯИ, научные учреждения Федерального медико-биологического агентства России, Минздрава РФ, Минобороны РФ, МЧС России, университеты и другие научные и учебные учреждения, научно-производственные объединения и центры.

Программа съезда (два пленарных заседания, 23 секционных заседания и 10 стендовых сессий) включала обсуждение результатов научных исследований по важнейшим проблемам радиационной биологии, радиоэкологии, радиационной безопасности. Оргкомитет получил 372 тезиса докладов и заявки на участие в работе съезда. К началу съезда был опубликован Сборник тезисов докладов (Дубна: Изд-во ОИЯИ, 2021, 444 с.).

Пленарные заседания съезда прошли в смешанном формате (семь очных докладов + два он-лайн доклада). Заседания 14 секций прошли в он-лайн формате. На съезде было заслушано девять пленарных докладов, 134 секционных доклада, рассмотрено 44 стендовых сообщения.

На пленарном заседании были представлены доклады ведущих российских ученых, специалистов в основных направлениях радиобиологии, радиологии, радиоэкологии. *А.Ю. Бушманов* (в соавт. с *А.С. Самойловым* и *В.Ю. Соловьевым*, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна) выступил с докладом “Медико-биологические последствия радиационных аварий”; *И.К. Романович* (СПб НИИРГ им. П.В. Рамзаева Роспотребнадзора) — с докладом “Уроки радиационных аварий на Чернобыльской АЭС и АЭС Фукусима-1”. Значимость этих докладов определялась тем, что крупнейшие радиационные аварии во многом определили направления дальнейшего развития радиобиологии и радиоэколо-

гии как в России, так и во многих странах мира. Современному состоянию исследований по основным областям радиобиологии были посвящены выступления *Е.А. Красавина* (ЛРБ ОИЯИ) “Заряженные частицы в радиационной биологии. Проблемы и перспективы”; *И.Б. Ушакова* (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна) “Космическая радиобиология: история, проблемы, перспективы”; *И.А. Замулаевой*, *Е.В. Хмелевского* (НМИЦ радиологии Минздрава РФ) “Современная лучевая терапия: достижения, перспективы”. В докладах *Л.М. Рождественского* (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна) “Состояние разработок противолучевых средств в России: пути выхода из кризиса” и *А.Н. Гребенюка* (АО “НИПИГАЗ”) и *В.Д. Гладких* (НПЦ “Фармзащита” ФМБА России) “Противолучевые средства — достижения, проблемы и перспективы отечественной радиационной фармакологии” были представлены современный уровень и проблемы одной из наиболее актуальных областей радиобиологии — разработки средств противолучевой защиты. Был заслушан доклад *С.А. Гераськина* (ВНИИРАЭ) “Эффекты хронического облучения в популяциях растений: закономерности и механизмы”. Выступление *Л.П. Жаворонкова* (МРНЦ им. А.Ф. Цыба) было посвящено еще одной практически важной области: “Неионизирующие излучения и здоровье. Механизмы биоэффектов, нормирование”.

Заседания секций съезда были посвящены обсуждению современных результатов, полученных в различных направлениях фундаментальных радиобиологических исследований, и их практическому применению.

На секции 1 “Молекулярная радиобиология. Радиационная генетика” были заслушаны он-лайн 14 докладов, рассмотрены пять стендовых сообщений. Наибольший интерес вызвали доклады, посвященные геномным и постгеномным процессам, протекающим в клетках после воздействия ионизирующего излучения: изучение гиперметилирования промоторов генов, экспрессии ряда генов — биомаркеров проявления эффектов облучения, повреждения ядерной и митохондриальной ДНК и др.

Секция 2 “Молекулярно-клеточные механизмы действия радиации, механизмы и прогноз отдаленных последствий действия радиации” включала 14 докладов, три стендовых сообщения. Доклады показали, что клеточная и молекулярная радиобиология в России являются динамично развивающейся областью исследований. Были представлены молекулярно-генетические исследования широкого спектра биологических объектов, ряд открытых новых механизмов действия ионизирующих излучений, понимание которых имеет не только фундаментальное, но и практическое значе-



ние, в частности, получены новые знания о транскрипционном ответе опухолевых и нормальных клеток/тканей человека и животных. Необходимо отметить появление новых для РФ направлений экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины, например, исследование эффектов ионизирующего излучения в клетках человека, растущих в химерных животных (гуманизированные мыши). Были представлены новые данные об изменении транскриптома радиоустойчивых и радиочувствительных растений в условиях хронического облучения Чернобыльской зоны, подробно рассмотрены механизмы влияния хронического  $\beta$ -облучения на электрические сигналы растений, сопоставлены изменения антиоксидантной системы растений из зон влияния аварий на ЧАЭС и АЭС Фукусима.

На секции 3 обсуждались медико-биологические последствия действия радиации на человека и живые организмы (12 докладов, один стенд): медицинские последствия аварии на ЧАЭС, отдаленные эффекты и особенности проявления хронического радиационного воздействия у населения, проживающего на территориях, загрязненных радионуклидами в результате радиационных аварий (территория Беларуси, ВУРСа), реконструкция доз облучения и др.

На заседаниях секции 4 “Радиобиологические основы лучевой терапии” были заслушаны шесть докладов, рассмотрены пять стендовых сообщений, посвященных в основном проблемам выбора режимов лучевой терапии злокачественных опухолей, терапевтической эффективности различных видов излучений, способам повышения эффективности терапии и методам защиты нормальных тканей от действия радиации.

На секции 5 рассматривались проблемы радиационной физиологии (11 докладов). Большинство докладов было посвящено проблемам воздействия ионизирующих излучений на центральную нервную систему (ЦНС), ее структуру и функции. Были обозначены проблемы радиационной нейроморфологии (*В.П. Фёдоров*) и радиационной нейрофизиологии (*А.С. Штемберг*), рассмотрены вопросы комбинированного действия радиационных и гравитационных факторов на функциональные реакции ЦНС, в том числе роль типологических характеристик животных (крыс и приматов) в этих процессах, поведенческие и морфологические показатели реакций на ионизирующие излучения с различной ЛПЭ, а также функции зрительного анализатора. Два доклада были посвящены радиомодифицирующим эффектам воды с разными свойствами.

Заслушанные работы свидетельствовали о том, что в настоящее время наиболее перспективными направлениями следует признать дальнейшее изучение нейробиологических эффектов ионизирующих излучений с различными ЛПЭ, в особенности тяжелых ионов, вопросы взаимной модификации эффектов радиационных и нерадиационных физических факторов при их комбинированном действии, а также изучение роли функционального состояния ЦНС в ее радиорезистентности, изучение роли нейрогенеза во взрослом мозге в характере функциональных нарушений ЦНС на всех уровнях ее организации.

Доклады, представленные на секции 6 “Радиационная иммунология и гематология”, были посвящены: иммунным ответам человека в отдаленные сроки после хронического облучения красного костного мозга в широком диапазоне доз и при облучении малыми до-

зами тимуса; при действии обедненного урана; влиянию малых доз ионизирующей радиации на экспрессию поверхностных антигенов мезенхимальных стволовых клеток; обоснованию подхода к лечению костно-мозгового синдрома с применением ингибитора T1023. Представленные результаты носят инновационный характер и имеют большое теоретическое (особенно исследование эффектов малых доз) и практическое значение как для диагностики, так и для лечения радиационных повреждений.

На секции 7 “Противолучевые средства” было заслушано 13 докладов, рассмотрено четыре стендовых сообщения. Новым противолучевым средствам (ПЛС) было посвящено несколько докладов: была представлена новая модификация T1082 ингибитора NO-синтазы T1023 (*М.В. Филимонова*, МРНЦ им. А.Ф. Цыба); ПЛС из семейства пероксиредоксинов (*С.В. Гудков*, ИБК РАН), липосомальный рЧАФП (*Е.А. Пряхин*, Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России). Работы выполнены на высоком профессиональном уровне и находятся на этапах, реальных для создания лекарственных форм. Доклад группы авторов из ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (*Л.М. Рождественский*) был посвящен разработке биомаркеров повышенной под влиянием ПЛС радиорезистентности, позволяющих проводить 2-ю стадию клинических испытаний без радиационного воздействия на испытателя и, таким образом, преодолеть барьер на пути доведения экспериментально разработанных ПЛС до уровня медицинских препаратов. Значительное число сообщений касалось лучевых поражений кожи, выделяется достигнутыми результатами работа по использованию при тяжелых поражениях трансплантации различных клеточно-тканевых субстратов, несущих мезенхимальные стволовые клетки (*Ю.Б. Дешевой*, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна). В ряде исследований предлагается использовать в качестве ПЛС медицинские препараты, изначально предложенные для лечения иных патологий — мексидол, метформин, лактоферрин.

На секции 8 проходило обсуждение докладов по проблемам биологического действия тяжелых заряженных частиц и космической радиобиологии (12 докладов, три стендовых сообщения). Ряд докладов был посвящен исследованию закономерностей формирования и репарации кластерных повреждений ДНК при действии ускоренных тяжелых ионов (*М.Г. Заднепрянец*, *Р.А. Кожина* и др.). Отмечено формирование комплексных сложно репарируемых повреждений ДНК вдоль трека прохождения частицы. Использование модификаторов, влияющих на индукцию двойных разрывов ДНК в нормальных и опухолевых клетках при действии ионизирующих излучений разного качества, открывает большие перспективы для использования в лучевой терапии (*В.Н. Чаусов* и др.). Интерес вызвали доклады о нарушении когнитивных и поведенческих функций у приматов после частичного облучения головы обезьян высокоэнергетичными протонами и ускоренными ионами (*Л.В. Терещенко*, *И.Н. Клоц* и др.). В докладе *Н.А. Кошлань* и др. показано изменение стандартной схемы поведения животных, облученных ускоренными ионами криптона; отмечено, что такого рода воздействия влияют на ЦНС, а также проявляются в повышенном уровне цитогенетических нарушений, наблюдаемых в лимфоцитах крови обезьян в отдаленные сроки после локального облучения.

На секции 9 “Теоретическая радиобиология” участники представили шесть докладов. В группе сообщений из ОИЯИ (А.Н. Бугай, М. Батмунх и др.) приведены результаты моделирования эффектов действия космических лучей на ЦНС в ходе межпланетных полетов. Выполнена оценка влияния заряженных частиц на работу нейронных сетей гиппокампа, рассмотрено действие спектра частиц с различными энергиями и флюенсами на выход поврежденных ДНК в клетках головного мозга. Результаты расчетов позволили оценить наблюдаемые изменения сигналов электроэнцефалографии и функциональной магнитно-резонансной томографии.

В докладах ИБХФ РАН (С.Г. Андреев, Ю.А. Эйдельман и др.) представлены разработанная полимерная модель interfазной мышинной хромосомы и анализ экспериментальных данных по  $\gamma$ -индуцированным абберациям в дефектных по гену *ATM* в лимфобластах мыши; теоретическая модель для выяснения дозо-временных зависимостей для радиационно-индуцированной нестабильности хромосом и анализ экспериментов по исследованию хромосомных аббераций в потомках  $\gamma$ -облученных клеток.

Вопросы дозиметрии и микродозиметрии ионизирующих излучений были рассмотрены на заседаниях секции 10 (10 докладов, одно стендовое сообщение). Большая часть докладов была посвящена специфическим проблемам внутреннего облучения человека. Из других направлений интерес вызвали доклад А.В. Антипова (ЦГиЭ № 174 ФМБА России) о новом методическом подходе к измерению поглощенной дозы и О.А. Ивановой (ИМБП РАН) об особенностях дозиметрического сопровождения экспериментов на биоспутниках, посвященный истории исследований с помощью спутников БИОН и перспективах нового БИОН-М в 2022 г.

На секции 11 “Радиобиология неионизирующих излучений” были заслушаны более 10 сообщений, посвященных различным аспектам биологического действия неионизирующих излучений, их нормирования и электромагнитной безопасности. Были обсуждены эффекты действия электромагнитного излучения (ЭМИ) систем мобильной связи на население. Особый интерес вызвали сообщения Н.И. Хорсевой и соавт. (ИБХФ РАН) о результатах многолетних исследований влияния ЭМИ мобильных телефонов на ЦНС и мозг детей и подростков, о необходимости разработки профилактических мер для снижения влияния ЭМП на здоровье этой наиболее чувствительной части населения. Рассмотрены работы по оценке действия ЭМИ радиочастотного диапазона на биоту в условиях сочетанного влияния природных стрессовых факторов. Обсуждена поставленная ранее Ю.Г. Григорьевым проблема экологической безопасности в связи с внедрением в систему сотовой связи 5G стандарта с использованием миллиметровых волн электромагнитного диапазона.

На заседании секции 12 “Экологические проблемы радиобиологии” выступили с докладами 13 участников, представлено семь стендов. Рассматривались вопросы распространения и миграции радионуклидов в окружающей среде, их накопления в компонентах экосистем, закономерности и механизмы радиоадаптации популяций растений и животных в условиях хронического облучения, определение критериев оценки устойчивости сообществ живых организмов к

радиационному воздействию. Было уделено внимание оценке воздействия на окружающую среду предприятий, хранилищ радиоактивных отходов, проблемам реабилитации загрязненных территорий и обеспечения радиационной безопасности населения.

На секции 13 “Радиационная безопасность и гигиеническое нормирование” было сделано восемь докладов, рассмотрено 12 стендовых докладов. Доклады И.К. Романовича, А.И. Крышева были посвящены проблеме гигиенического нормирования и нормирования допустимых сбросов и выбросов. Остальные доклады касались обеспечения радиационной безопасности населения при воздействии техногенных и природных источников ионизирующего излучения. В прениях выступил директор ФГУП “Южно-Уральский институт биофизики” ФМБА России, член российской делегации и эксперт в НКДАР ООН и МКРЗ С.А. Романов, он отметил важность новых предложений по гармонизации законодательной и нормативной базы Российской Федерации с международными рекомендациями и стандартами последних десятилетий.

Участники секции 14 “Радиобиологическое образование” заслушали доклад О.Ю. Стреловой и соавт. о преподавании радиобиологии в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете и в режиме круглого стола обсудили вопросы и сложности практической подготовки студентов в области радиобиологии. Отмечена роль интеграции в учебный процесс интеллектуальных, организационных, инфраструктурных, методических и практических возможностей научно-исследовательских организаций. Проведенная дискуссия по проблемам радиобиологического и радиоэкологического образования продемонстрировала необходимость систематического последилового совершенствования знаний молодых специалистов с привлечением ведущих ученых-радиобиологов.

Заслушав и обсудив представленные доклады по широкому спектру проблем радиобиологии, радиоэкологии и радиационной безопасности, участники съезда заключили, что за годы, прошедшие после VII Съезда по радиационным исследованиям (Москва, 21–24 октября 2014 г.), наблюдался прогресс по ряду направлений современной радиационной биологии и радиоэкологии. Активно развивалось применение ионизирующей радиации в терапии злокачественных опухолей. Были открыты новые механизмы действия излучений, в частности, получены данные о транскрипционном ответе опухолевых и нормальных клеток/тканей человека и животных, которые представляют значительный интерес для дальнейшего совершенствования лучевой терапии, развития персонализированной медицины и разработки маркеров радиационного воздействия. Представляет интерес появление новых для РФ перспективных направлений экспериментальной радиобиологии – исследование эффектов ионизирующего излучения на клетках человека, растущих в химерных животных.

Важнейшим направлением радиобиологических исследований остается противолучевая защита. В этой области наиболее актуальными представляются сообщения о разработке новой модификации T1082 ингибитора NO-синтаз T1023 (МРНЦ им. А.Ф. Цыба) и противолучевых средств из семейства пероксиредоксина в ИБК РАН. Востребованными являются исследования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна по разработке

биомаркеров радиорезистентности, повышенной под влиянием противолучевых средств.

Активное развитие получили радиобиология тяжелых заряженных частиц и космическая радиобиология. Ускоренные заряженные частицы различных энергий являются эффективным инструментом в решении многих актуальных проблем современной радиобиологии. Создание ускорителей заряженных частиц и, прежде всего, ускорителей многозарядных ионов, предоставило широкие возможности изучения наиболее актуальных проблем современной радиобиологии, решения фундаментальных проблем относительной биологической эффективности излучений разного качества, механизмов формирования и репарации кластерных повреждений ДНК, мутагенных эффектов плотниоизирующих излучений, использования корпускулярных излучений в лучевой терапии злокачественных опухолей, решения вопросов радиационной безопасности дальних пилотируемых космических полетов. Научно-практическим успехом радиобиологии является утверждение ГК “Роскосмос” и ФМБА России в 2021 г. нового нормативного документа ООКОКП-2021 (Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах), подготовленного ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, ИМБП РАН и другими научными центрами. Предыдущие нормы для космоса датируются 2004 г.

В области дозиметрии и микродозиметрии ионизирующих излучений развиваются исследования эффектов при инкорпорации радионуклидов в организм человека. Представляет практический интерес изучение особенностей дозиметрического сопровождения экспериментов на биоспутниках БИОН, сроки запуска которых, к сожалению, последовательно сдвигаются. Активно исследуются проблемы радиационной гигиены и гигиенического нормирования, нормирования допустимых выбросов радионуклидов, обеспечения радиационной безопасности техногенных и природных источников ионизирующего излучения, предприятий ядерно-топливного цикла.

Рассмотрев проблемы подготовки научных кадров и радиобиологическому и радиоэкологическому образованию, участники съезда отметили, что компетенции молодых специалистов-радиобиологов востребованы в научно-исследовательских учреждениях России и за рубежом, в лабораториях медицинских учреждений, МВД РФ, Росгидромета, Роспотребнадзора, промышленных предприятий и в ВУЗах. Изучение радиобиологии является неотъемлемой частью военно-медицинского образования в подготовке будущих офицеров медицинской службы для осуществления мероприятий медицинской защиты личного состава войск и населения от поражающего действия факторов радиационной природы в мирное и военное время.

Вместе с тем съезд отмечает, что исследования в области молекулярно-клеточных механизмов действия радиации, радиационной генетики, изучения действия радиации в малых дозах в ряде научных учреждений страны существенно сократились. Обращает на себя внимание отсутствие в представленных докладах, за небольшим исключением, разработок новых противолучевых средств. Продвижение препаратов до стадии клинических испытаний и далее до статуса медицинских препаратов оставляет желать лучшего. Ослабление исследований по указанному направлению связано с недостаточным финансированием и, в связи с

этим — ухудшением условий для проведения экспериментальных исследований, отсутствием современного оборудования и современных установок для облучения биологических объектов, дозиметрического оборудования, необходимых линий лабораторных животных. Отсутствие комплексной межведомственной целевой программы по радиационным исследованиям отрицательно отражается на развитии этого научного направления в стране.

Малочисленность докладов по радиационной иммунологии указывает на то, что это направление современной радиобиологии в РФ также не получает достаточного развития. В то же время в 2022 г. Научный комитет по действию атомной радиации (НКДАР) ООН планирует начать работу по подготовке всеобъемлющего проекта по проблеме “Радиация и иммунитет”, в котором предполагается обобщить современные данные по влиянию ионизирующих излучений на иммунный статус организма и роли иммунной системы в развитии радиационно-индуцированных эффектов. Существуют опасения, что вклад отечественных специалистов в подготовку отчета НКДАР ООН будет низким.

VIII Съезд по радиационным исследованиям, обсудив современное состояние исследований в РФ в области радиобиологии, радиоэкологии и радиационной безопасности, постановил:

1. Обратить внимание руководства Российской академии наук, Минобрнауки РФ, Минздрава РФ, Правительства РФ на необходимость финансовой и кадровой поддержки и развития фундаментальных исследований в области радиационной биологии и радиоэкологии как основы радиационной безопасности населения, а также решения таких важнейших задач, как повышение эффективности применения радиации в медицине и сельском хозяйстве, обеспечения радиационной безопасности пилотируемых полетов в дальний космос.

2. Считать актуальным и необходимым развитие фундаментальных и научно-практических исследований по следующим направлениям:

- использование современных омиксных технологий в изучении радиационно-индуцированных эффектов в биологических системах с различным уровнем организации;

- разработка новых подходов к повышению радиочувствительности злокачественных опухолевых клеток при действии фотонных и корпускулярных ионизирующих излучений на основе модификации механизмов репарации повреждений генетических структур;

- изучение нейрорадиобиологических эффектов ускоренных заряженных частиц, взаимной модификации эффектов при комбинированном действии радиационных и нерадиационных физических факторов, роли функционального состояния ЦНС и нейрогенеза в характере функциональных нарушений ЦНС при радиационном воздействии;

- создание медико-дозиметрического регистра космонавтов РФ для углубленного решения проблем оценки радиационных рисков, нормировании и радиационной защиты;

- разработка новых средств защиты от космической радиации;

— изучение иммунного ответа организма на действие хронического облучения малыми дозами ионизирующей радиации;

— более широкое развитие направлений, основанных на моделях, описывающих механизмы радиационно-индуцированных эффектов, которые позволяют делать прогнозы в ситуациях, недоступных для экспериментальных исследований.

3. Обратить внимание руководства ФМБА России, Минобороны РФ, Минздрава РФ и РАН на неудовлетворительное состояние разработки противолучевых средств для обеспечения радиационной безопасности при радиационных инцидентах аварийного, военного, террористического характера и для оптимизации лучевой терапии опухолей (в рамках выполнения Указа Президента РФ от 13 октября 2018 г № 585 “Об утверждении Основ государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности...”).

В качестве первоочередных мер предлагаются:

— срочное восстановление современной гамма-облучательской базы в ведущих центрах разработок противолучевых препаратов (ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, МРНЦ им. А.Ф. Цыба (филиал НМИЦ радиологии Минздрава РФ), Институт биофизики клетки РАН);

— восстановление производства в ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России наиболее востребованного препарата беталейкин (премия Правительства РФ за 2006 г.);

— интенсификация разработок препаратов флагеллин в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна и Т1023 в МРНЦ им. А.Ф. Цыба вплоть до их клинических испытаний на базе использования биомаркеров их эффективности;

— государственное финансирование конкурсов и грантов на исследования по разработке противолучевых средств.

4. В области радиационной безопасности необходимо внести следующие предложения в соответствующие инстанции:

— гармонизировать национальные документы в области радиационной безопасности и ядерного регулирования с Основными стандартами радиационной безопасности МАГАТЭ: внедрить в регулирование радиационной безопасности подходы к классификации ситуаций облучения, включая ситуации существующе-

го облучения, планового облучения и аварийного облучения;

— включить в национальные нормативные документы в области радиационной безопасности и ядерного регулирования критерии воздействия предприятий ядерно-топливного цикла на природные объекты, в частности, оценку дозовых нагрузок на референтные виды биоты (в соответствии с международными рекомендациями: ICRP Publication 103. The Recommendation of the International Commission on Radiological Protection // Ann. ICRP. 2009. V. 38. № 4–6. P. 1–242);

— внести изменения в базовый документ, регламентирующий радиационную безопасность АЭС (Сан-Пин 2.6.1.24-03, 2003): включить основные дозообразующие радионуклиды, такие как  $^{14}\text{C}$  и  $^3\text{H}$ , в оценку дозовых квот и, соответственно, допустимых выбросов.

5. Считать необходимым подготовку и издание базового учебного пособия современного уровня, содержание которого включало бы все направления радиобиологии и радиоэкологии, представленные на съезде, доступное пользователям интернета.

6. Считать необходимым систематическое последипломное совершенствование знаний молодых специалистов, работающих в области радиобиологии и смежных областях. Для подготовки молодых специалистов высокой квалификации необходимо привлечь ведущих ученых-радиобиологов.

7. Поручить Научному совету РАН по радиобиологии осуществление контроля выполнения решений съезда и связи с вышестоящими организациями.

8. Утвердить итоги выборов Президента Радиобиологического общества при РАН: Президентом избран академик РАН, д-р мед. наук, профессор Ушаков Игорь Борисович. Вице-президентом общества переизбран д-р мед. наук, профессор Гребенюк Александр Николаевич, членами Правления Радиобиологического общества — члены Бюро Научного совета РАН по радиобиологии. Организационные и текущие вопросы решать на очередных заседаниях Правления.

9. Провести IX Съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность) в 2025 г.

Ученый секретарь  
Научного совета РАН по радиобиологии,

*В. И. Найдич*